UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
Année 1933-1934 N 78

Contribution à l'étude

du

Métabolisme des Corps Cétoniques

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1934

par

PAUL VALDIGUIÉ

Assistant de Chimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse
Ancien Externe des Hôpitaux
Licencié ès-sciences — Lauréat de la Faculté — Pharmacien

JURY

MM.	RISER	Président
	DALOUS	Assesseurs
	MOOG	
	ROQUES	
	R. SOREL	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE PERRY ET TAUPIAC
1, Rue du May - Tél. 215-86
1934

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
Année 1933-1934 N° 78

Contribution à l'étude

du

Métabolisme des Corps Cétoniques

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1934

par

PAUL VALDIGUIÉ

Assistant de Chimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse
Ancien Externe des Hôpitaux
Licencié ès-sciences — Lauréat de la Faculté — Pharmacien

JURY

MM.	RISER	Président
	DALOUS	Assesseurs
	MOOG	
	ROQUES	
	R. SOREL	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE PERRY ET TAUPIAC
1, Rue du May - Tél. 215-86
1934

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. BARDIER.
ASSESSEUR	AUDEBERT.
PROFESSEURS HONORAIRES	MOSSE. SAINT-ANGE. BRÆMER. BEZY. MARIE. MOREL. TAPIE.

PROFESSEURS

Anatomie	MM. VALLOIS.
Histologie et Embryologie	ARGAUD.
Physiologie	ABELOUS.
Anatomie pathologique	TAPIE (J.)
Pathologie générale et expérimentale	BARDIER.
Bactériologie	RISPAL.
Pathologie interne	SERR.
Thérapeutique	Mlle CONDAT.
Hygiène et Médecine préventive	LAFFORGUE.
Médecine légale	SOREL (E.).
Clinique médicale	DALOUS. LAPORTE.
Clinique chirurgicale et gynécologie	MERIEL.
Clinique chirurgicale	DAMBRIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	CAUBET.
Clinique obstétricale	AUDEBERT.
Clinique médicale infantile et puériculture	BAYLAC.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	AUDRY.
Clinique de neurologie et psychiâtrie	RISER.
Clinique ophtalmologique	FRENKEL.
Physique biologique et médicale	ESCANDE.
Chimie et Toxicologie	MOOG.
Pharmacie	RIBAUT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	N...
Clinique des voies urinaires	MARTIN.
Oto-rhino-laryngologie	ESCAT.
Botanique et Matière médicale	MAURIN.
Médecine opératoire	GORSE.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie topographique	MM. DIEULAFE.
Obstétrique	GARIPUY.
Physiologie	SOULA.
Chimie	VALDIGUIE.
Chirurgie	DUCUING. MIGINIAC.
Anatomie	CLERMONT.

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. AUDEBERT.
Obstétrique	GARIPUY.
Chimie pathologique	VALDIGUIE.
Zoologie et Parasitologie	ROQUES.
Pharmacologie	SOULA.
Chimie minérale	VALDIGUIE.
Cryptogamie	MARTIN-SANS.
Zoologie	VALLOIS.
Stomatologie	CADENAT.
Physique Pharmaceutique	BUGNARD.
Chimie organique	BRUSTIER.
Dermatologie et Syphiligraphie	CHATELLIER.
Législation pharmaceutique	MAURIN.
Botanique	MARTIN-SANS.
Microbiologie	DELAS.

AGREGES EN EXERCICE

Histologie	MM. CALVET.
Médecine	ROQUES. SENDRAIL. SOREL (Raym.). MOREL (R.).
Chirurgie	LEFEBVRE. BOULARAN.
Pharmacie	FLORENCE.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	BRUSTIER.
Physique médicale	BUGNARD.
Histoire naturelle pharmaceutique	MARTIN-SANS.
Secrétaire de la Faculté	RENARD.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891).

Ce travail est dédié :

A MON PERE LE DOCTEUR A. VALDIGUIE

Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine
Pharmacien en Chef des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MA MERE

A MA FEMME ET A MON FILS

A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

AU DOCTEUR MERLE-BERAL

AU DOCTEUR JACQUES MERLE-BERAL

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RISER

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille militaire.

A MON JURY DE THÈSE :

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOOG

Professeur de Chimie et Toxicologie,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DALOUS

Professeur de Clinique Médicale,
Officier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE ROQUES

Chevalier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE
RAYMOND SOREL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ARGAUD

Professeur d'Histologie,
Officier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBAUT

Professeur de Pharmacie,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SERR

Professeur de Pathologie Interne,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE BRUSTIER

Chevalier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE
MARTIN-SANS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE
SENDRAIL

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAUJOLLE

Chef de Travaux à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Toulouse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PLANQUES

Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. PASQUIE

A MESDEMOISELLES S. LAVITRY ET F. DE VALS

A MES MAITRES DE LA FACULTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

A MES MAITRES DE LA FACULTE DES SCIENCES

A MES CHEFS DE CONFERENCE D'EXTERNAT

A MES CAMARADES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES
DE LA CLINIQUE NEURO-PSYCHIATRIQUE

« La curiosité de l'homme n'a d'égale que son audace à la satisfaire. Pour exercer cette audace nous avons à notre disposition deux méthodes : la première est la méthode historique, la recherche et la critique des documents; la seconde nous est offerte par l'expérimentation qui, permettant de réaliser, sinon des maladies nouvelles, du moins des manières nouvelles de maladie, nous donne quelque raison de supposer que les faits se sont passés autrefois dans la nature de la même manière qu'ils se passent aujourd'hui entre nos mains. »

Ch. Nicolle,
Destin des maladies infectieuses.

INTRODUCTION

Les états acidosiques sont fréquents en pathologie. A côté de la céto-acidose, diabétique, la plus fréquente, on a appris à connaître, grâce aux progrès de la technique biochimique moderne, un certain nombre d'états pathologiques semblables.

C'est ainsi que sont venus s'assembler dans le groupe des céto-acidoses, à côté de l'acidose du diabète, l'acidose des affections hépatiques, des vomissements cycliques, des états de dénutrition, du jeûne, des affections du tube digestif et de l'abdomen, des suites opératoires, de la grossesse, etc...

Ces états, dont la céto-acidose du diabète est le type le mieux connu, le plus grave et aussi le plus souvent observé, ont pris une place importante en pathologie.

Les corps cétoniques sont des facteurs morbides intéressants à connaître : ils présentent, outre les propriétés acides de deux d'entre eux, des propriétés toxiques certaines; de plus, leur présence anormale due à un défaut de destruction constitue une perte d'énergie importante.

A ces divers titres leur étude nous a paru pleine d'intérêt et d'utilité; aussi avons-nous envisagé dans ce travail l'étude du métabolisme des corps cétoniques.

Une *première partie* considère les corps cétoniques dans l'organisme sain.

Après avoir étudié les procédés de recherche et les techniques de dosage de ces corps, elle passe en revue leur origine, leur mode de formation, la réalité de leur pré-

sence, leur évolution, les facteurs de leurs transformations, leur élimination.

Cette étude, difficile en raison de la faible quantité de corps cétoniques présents dans l'organisme sain, a été complétée par l'introduction expérimentale de quantités assez grandes de corps cétoniques et par l'étude du devenir de ces corps dans l'organisme animal.

Dans la *seconde partie*, nous considérons les déviations du métabolisme normal et nous étudions le métabolisme des corps cétoniques dans le diabète, diabète humain ou diabète expérimental du chien.

Cette partie envisage, dans l'organisme diabétique, la présence anormale des composés cétoniques dans le sang et dans les déchets, mais surtout dans les tissus et les humeurs.

C'est cette étude des corps cétoniques dans les tissus et dans les organes que nous avons essayé d'approfondir particulièrement, car nous pensons qu'une accumulation des composés cétogènes dans les organes n'est pas forcément représentée d'une façon exacte par la composition du sang et des urines.

La recherche des facteurs de cette accumulation et du rôle des divers organes nous a amenés à étudier particulièrement dans une *troisième partie*, le rôle du rein dans le métabolisme des composés cétoniques. Nous avons envisagé l'action du rein sur l'élimination de ces corps, son état dans les céto-acidoses, les lésions qu'il peut présenter et le rôle que peuvent jouer ces lésions.

Enfin une *quatrième partie* consacrée à l'anatomie pathologique des états acidosiques, recherche les lésions anatomiques dans ces états et étudie leurs rapports possibles avec les manifestations cliniques ou chimiques antérieures.

Tel est rapidement esquissé le but et le plan de notre travail.

*
**

Il m'est agréable de remercier ici tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette étude.

L'idée de ce travail m'a été donnée par mon Maître, M. le Professeur RISER et c'est avec sa collaboration qu'a été effectuée toute la partie expérimentale et histologique.

J'aurais hésité à aborder ces recherches si je n'avais pu compter sur l'aide effective, les conseils affectueux et éclairés de mon Maître, et les ressources si variées de son Service. Pour la sollicitude qu'il m'a témoignée non seulement au cours de ce travail mais en bien d'autres circonstances, qu'il me soit permis de lui exprimer ma profonde gratitude et ma vive affection.

L'importante partie chimique de ce travail a été faite dans le laboratoire et sous la direction de mon père le Professeur VALDIGUIÉ. Je tiens à adresser ici à celui qui fut mon premier Maître en chimie et qui, par son exemple, m'inspira dès longtemps le goût du travail et la probité scientifique, l'expression de ma profonde affection.

Je désire remercier et assurer de ma reconnaissance mon Maître M. le Professeur MOOG qui depuis six ans que je suis Assistant dans son service, a toujours été, pour moi, le plus bienveillant des Maîtres. Il s'est sans cesse intéressé à mes travaux et m'a prodigué les conseils les plus utiles et les critiques les plus avisées; qu'il veuille bien trouver ici, avec mes remerciements, l'assurance de mon entier dévouement et de mon respectueux attachement.

Je remercie aussi M. le Professeur DALOUS, dans le service duquel j'ai pu recueillir plusieurs observations. C'est auprès de lui que j'ai appris le meilleur de mes connaissances médicales et il sait à quels multiples titres, je lui ai voué reconnaissance et affection.

Je tiens à remercier encore M. le Professeur CRISTOL

(de Montpellier) qui m'a fait bénéficier de son érudition et m'a aidé dans ma tâche et M. le Professeur HEDON qui m'a réservé dans son laboratoire le meilleur accueil et m'a appris la technique si élégante de dépancréatation imaginée par son père, le Professeur E. HEDON.

C'est pour moi un agréable devoir d'exprimer mes remerciements et ma vive reconnaissance à M. le Professeur agrégé ROQUES et à M. le Professeur agrégé Raymond SOREL qui m'ont, dans plusieurs circonstances, manifesté leur affectueuse sympathie.

Je n'aurais garde d'oublier et je remercie les collaboratrices du Professeur RISER dans son laboratoire de la Clinique neurologique; ma femme qui, avec notre Maître, a réalisé toute la partie microphotographique; M^lles LAVITRY et de VALS qui m'ont sans cesse apporté leur aide. Dès le premier jour elles ont pris la plus grande part aux travaux d'expérimentation et elles ont assuré la lourde responsabilité de la surveillance quotidienne et du traitement insulinien des animaux dépancréatés et conservés plusieurs mois. Technique histologique et travaux chimiques ont également bénéficié de leur dévouement et de leur habileté.

Je n'oublierai pas non plus tous ceux qui à des titres divers m'ont aidé et se sont intéressés à mon travail :

M. le Professeur BRUSTIER qui m'a toujours facilité mon travail d'assistant auprès de lui; le Docteur CAUJOLLE qui m'a aidé de ses conseils et m'a épargné de nombreuses recherches bibliographiques; le Docteur PLANQUES qui s'est constamment intéressé à mes travaux et leur a apporté les justes critiques de son esprit clinique; les Docteurs J. FABRE, CANTEGRIL et LABRO qui m'ont communiqué préparations microscopiques et observations; M^lles SOLIER et DACHARY, internes en pharmacie, à l'Hôtel-Dieu, qui m'ont apporté leur aide pour certaines préparations de

réactifs et pour une abondante bibliographie de langue anglaise.

Je ne saurais omettre dans cette énumération le laboratoire de Thérapeutique générale. Il nous a aimablement fourni les quantités importantes d'Endopancrine indispensables à la conservation de nos chiens dépancréatés. Ce produit s'est constamment montré identique à lui-même et parfaitement régulier dans ses effets.

Enfin je tiens à remercier M. A. Vidal le sympathique auxiliaire de nos recherches expérimentales dont je ne saurais trop louer le constant dévouement.

Contribution à l'Etude du Métabolisme des Corps cétoniques.

Plan d'Étude

INTRODUCTION.

PREMIERE PARTIE

LE METABOLISME DES CORPS CETONIQUES CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL SAINS

CHAPITRE PREMIER. — *Travaux antérieurs.*

CHAPITRE II. — *Recherche et dosage des corps cétoniques.*

CHAPITRE III. — *Recherches personnelles.*

CONCLUSIONS.

DEUXIEME PARTIE

LE METABOLISME DES CORPS CETONIQUES DANS L'ORGANISME DIABETIQUE

CHAPITRE PREMIER. — *Travaux antérieurs.*

CHAPITRE II. — *Recherches personnelles.*

CONCLUSIONS.

TROISIEME PARTIE

LE REIN ET LE METABOLISME
DES CORPS CETONIQUES

CHAPITRE PREMIER. — *Travaux antérieurs.*

CHAPITRE II. — *Recherches personnelles.*

CONCLUSIONS.

QUATRIEME PARTIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU DIABETE
ET DES ETATS ACIDOSIQUES

CHAPITRE PREMIER. — *Anatomie pathologique du diabète expérimental.*

CHAPITRE II. — *Anatomie pathologique du diabète humain.*

CHAPITRE III. — *Anatomie pathologique des organes d'animaux sains injectés d'acétone et d'acide butyrique.*

CONCLUSIONS.

CONCLUSIONS GENERALES

PREMIÈRE PARTIE

Le Métabolisme des Corps cétoniques chez l'Homme et l'Animal sains.

CHAPITRE PREMIER

Travaux antérieurs

SOMMAIRE

I. DÉFINITIONS

II. FORMATION ET ORIGINE DES CORPS CÉTONIQUES

Rôle des lipides :

Théorie classique de la β-oxydation.
Exemple de β-oxydation.
Critiques faites à la β-oxydation.

Rôle des protides.

Rôle des glucides :

Théorie classique de l'action anticétogène des glucides.
Mécanisme de l'action anticétogène des glucides.
Théorie de RINGER.
Théorie de SHAFFER.
Objections à la théorie de SHAFFER.
Objections à la théorie de l'action anticétogène des glucides.

III. PRÉSENCE DES CORPS CÉTONIQUES DANS L'ORGANISME.

Présence dans le sang.
Présence dans les organes.

IV. DESTRUCTION ET ÉLIMINATION DES CORPS CÉTONIQUES.

Elimination pulmonaire.
Elimination rénale.

V. ROLE DES DIVERS ORGANES DANS LE MÉTABOLISME DES CORPS CÉTONIQUES.

VI. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

CHAPITRE PREMIER

Travaux antérieurs

I. **Définitions**

Sous le terme de corps cétoniques fréquemment employé en clinique, sont groupés trois corps, représentant une étape physiologique du métabolisme normal :

L'acétone CH^3-CO-CH^3,

L'acide acétyl--acétique CH^3-CO-CH^2-COOH,

L'acide β-hydroxybutyrique CH^3-CHOH-CH^2-COOH autrefois et souvent encore appelé acide β-oxybutyrique (1).

Ces deux derniers corps sont encore dénommés acides ou corps cétogènes.

Les corps cétoniques abondants surtout dans l'organisme diabétique existent normalement en très petite quantité chez l'individu sain.

II. **Formation et origine des corps cétoniques**

Ils proviennent de la dégradation des acides gras. Ces acides gras ont eux-mêmes pour origine les albumines et

(1) Nous employons le terme hydroxybutyrique plutôt que celui d'oxybutyrique, « le préfixe oxy étant impropre à exprimer la substitution d'un atome d'hydrogène par un oxhydrile » (Polonovski et Lespagnol).

les graisses. Classiquement les hydrates de carbone ne donnent pas d'acide s gras dans leur dégradation.

La désintégration des protides et des lipides se réalise par étapes successives; au cours de l'une d'elles se forment les corps cétoniques. Cette étape est transitoire : les corps cétoniques produits sont rapidement transformés en composés plus simples.

Nous allons envisager le rôle des diverses classes de corps dans la production et les transformations de ces corps cétoniques. Nous étudierons ainsi successivement :

le rôle des lipides;

le rôle des protides;

le rôle des glucides.

a) ROLE DES LIPIDES :

Les graisses contenues dans l'organisme, graisses de réserve constituant les amas adipeux, ou graisses protoplasmiques inclues dans le complexe protoplasmique des cellules, renferment des acides gras saturés de formule générale $C^n H^{2n} O^2$ et des acides gras non saturés. La majorité de ces derniers, possédant une double liaison, répond à la formule générale $C^nH^{2n-2}O^2$; ils sont accompagnés d'acides plus hautement non saturés, polyéthéniques, moins abondants et moins connus. Les graisses ont une origine alimentaire et proviennent des graisses ingérées et de la transformation des hydrates de carbone (par condensation à partir de l'étape aldéhyde acétique-acide pyruvique).

Les protides ne donneraient pas de graisses au cours de leur transformation.

Les graisses sont saponifiées en glycérol (glycérine) et acides gras, au cours de la digestion. Ces acides gras sont détruits d'après l'hypothèse classique, suivant la théorie de la β-oxydation établie en 1905 par KNOPP, élève de HOFMEISTER.

Théorie classique de la β-oxydation.

Nous allons exposer cette théorie de la β-oxydation, longtemps admise sans conteste, ainsi que les observations et expériences qui ont permis de l'établir. Nous montrerons ensuite une série de faits qui laissent penser que la dégradation des acides gras est peut être moins simple que ne l'indique la théorie de l'oxydation en β.

Knoop nota à la suite de quelques observations identiques de Salkowski, que les acides constitués par un radical benzénique et une chaîne grasse plus ou moins longue sont éliminés différemment suivant le nombre d'atomes de carbone de la chaîne grasse.

Les acides dont la chaîne latérale grasse comporte un nombre impair d'atomes de carbone sont oxydés en acide benzoïque et éliminés à l'état d'acide hippurique, après copulation avec le glycocolle.

Les acides à chaîne renfermant un nombre pair d'atomes de carbone produisent au contraire de l'acide phénylacétique et s'éliminent, copulés au glycocolle, à l'état d'acide phénacéturique. Ces acides à nombre pair de chaînons carbonés prédominent dans l'alimentation normale. Ils constituent environ 90 % de la masse des graisses alimentaires et 40 % de celle des protéiques.

D'après ces observations, Knoop établit la théorie de l'oxydation en β :

l'oxydation porte toujours sur le carbone en position β par rapport au groupe carboxylique et détermine ainsi la perte de deux maillons carbonés. L'hypothèse de Knoop que l'oxydation en β était peut-être le mode de destruction des acides gras généralement réalisé par l'organisme suscita de nombreux travaux qui parurent la vérifier.

Dakin montre *in vitro* la β-oxydation des acides gras par l'eau oxygénée en présence de sulfate ferreux; Neubauer la réalise par le persulfate de potassium.

Embden vérifie la théorie de Knoop par des expériences de perfusion du foie de chien : la circulation d'acides gras inférieurs, butyrique, caproïque, caprylique, donne lieu à la formation d'acides β-hydroxybutyrique et diacétique. D'autres auteurs vérifient que seuls les acides gras à nombre pair d'atomes de carbone conduisent aux corps cétoniques. Rumpf montre que l'absorption d'acide butyrique détermine l'excrétion d'acide β-hydroxybutyrique, tandis que les acides à nombre impair d'atomes de carbone conduisent sans doute à l'acide propionique mais pas aux corps cétoniques.

Exemple de β-oxydation.

Nous prendrons celui de l'acide butyrique. Il a été très étudié, parce qu'il est un des acides gras les plus simples dont la décomposition est relativement facile à suivre et surtout parce que, d'après la théorie de la β-oxydation, il représenterait la dernière étape de désintégration de corps plus complexes avant la formation des corps cétoniques.

L'étude du mécanisme de la β-oxydation va nous montrer qu'elle est plus complexe que pourrait le laisser supposer le simple schéma d'amputation des deux maillons carbonés de Knoop.

Nous allons voir qu'il y a, par la mise en œuvre de processus chimiques divers (déshydrogénation, hydratation), tendance à la formation de produits intermédiaires plus vulnérables, pouvant posséder des doubles liaisons et plus facilement oxydés.

C'est ainsi que la β-oxydation de l'acide butyrique, avant que s'effectue la rupture de la chaîne et la perte des deux maillons carbonés, donnera deux corps intermédiaires :

L'acide β-hydroxybutyrique,
Et l'acide diacétique.

Quel que soit le mécanisme intime de l'oxydation (oxy-

gène activé de SCHÖNBEIN, peroxyde de TRAUBE, peroxydes et peroxydases de BERTRAND, oxydation catalytique de ENGLER et HERZOG, oxydo-réduction de WIELAND, ABELOUS et ALOY), il semble qu'une double modalité de décomposition de l'acide butyrique soit possible;

1° *Premier mécanisme :* il donne l'acide β-hydroxybutyrique, puis l'acide diacétique.

Une déshydrogénation α-β crée une double liaison, dont l'hydratation donnera l'acide β-hydroxylé;

$$CH^3\text{-}CH^2\text{-}CH^2\text{-}COOH \rightarrow CH^3\text{-}CH{=}CH\text{-}COOH \rightarrow CH^3\text{-}CHOH\text{-}CH^2\text{-}COOH$$

Cet acide β-hydroxylé pourra être oxydé en acide cétonique, l'acide acétyl-acétique, qui pourra ensuite à son tour être décomposé en corps plus simples :

$$CH^3\text{-}CHOH\text{-}CH^2\text{-}COOH \rightarrow CH^3\text{-}CO\text{-}CH^2\text{-}COOH$$

Deuxième mécanisme : l'acide butyrique donne directement l'acide acétyl-acétique.

Cet acide qui peut être formé indirectement par le processus précédent peut aussi provenir d'une oxydation catalytique directe :

$$CH^3\text{-}CH^2\text{-}CH^2\text{-}COOH + RO^2 \rightarrow CH^3\text{-}CH^2\text{-}CH^2\text{-}C(OH)(O\text{-}O\text{-}R)$$

Ce corps instable donnera l'acide diacétique après formation d'une liaison passagère cyclique du carboxyle avec le carbone β,

$$CH^3\text{-}CH^2\text{-}CH^2\text{-}C(OH)(O\text{-}O\text{-}R) \rightarrow CH^3\text{-}CH(O\text{-}O)\text{-}CH^2\text{-}C(OH)_2 \rightarrow CH^2\text{-}CO\text{-}CH^2\text{-}COOH + H^2O$$

Le quel de ces deux processus sera-t-il réalisé dans l'organisme ?

C'est le premier mécanisme passant successivement par l'acide β-hydroxybutyrique et par l'acide diacétique qui serait réalisé pour certains auteurs (Minkowski, Baer et Blum, Schwarz, Embden, Salomon et Schmidt) mais pour d'autres au contraire, ce serait le deuxième.

La réalité de sa production est basée sur ce fait que chez l'homme sain et le chien, l'administration d'acide β-hydroxybutyrique n'amène pas d'élimination d'acide diacétique, tandis que l'injection d'acide diacétique est suivie d'élimination d'acide β-hydroxybutyrique (Blum).

Ce pouvoir qu'a l'organisme de réduire les acides cétoniques en acides β-hydroxylés a été confirmé depuis par Friedmann et Maase, Neubauer.

Alors que pathologiquement le premier processus pourrait se réaliser chez le diabétique, ce serait donc le second mécanisme qui se réaliserait chez l'individu normal :

la dégradation de l'acide gras donnerait directement un acide cétonique générateur secondairement de l'acide β-hydroxylé.

Donc chez le sujet sain (Woringer) nous aurons le schéma suivant d'oxydation :

Acide butyrique donne directement par oxydation l'acide cétonique CH^3-CO-CH^2-COOH.

Mais celui-ci peut :

soit retourner à l'acide-alcool par réduction,

soit donner, par fixation d'eau, deux molécules d'acide acétique,

soit être transformé en acétone et CO^2.

Le premier processus, passage par réduction à l'acide β-hydroxybutyrique aurait été considéré par certains auteurs comme un processus de synthèse allant peut être vers les hydrates de carbone.

Woringer considère comme normal le second processus. Il ne croit pas que la formation d'acétone puisse se produire au delà de traces en raison de sa difficulté d'oxy-

dation beaucoup plus grande que celle de l'acide diacétique.

Cet exemple de la désintégration de l'acide butyrique montre quelle est la complexité de la dégradation des acides gras. Bien qu'elle ait été étudiée expérimentalement pour les acides gras les plus simples jusqu'à l'acide laurique en C^{12}, on ne sait pas d'une façon certaine comment se fait la dégradation des acides gras supérieurs, en particulier des acides en C^{16} et C^{18}, palmitique, stéarique et oléique qui sont les constituants les plus abondants des graisses de l'organisme. On suppose qu'ils sont dégradés comme leurs homologues inférieurs déjà étudiés; mais on n'a pu jusqu'à présent suivre la totalité des nombreuses étapes de leur oxydation. De plus, certains faits sont venus mettre en doute la réalité de la β-oxydation pour ces acides gras supérieurs.

Critiques faites a la β-oxydation :

Une molécule de graisse neutre renferme trois molécules d'acides gras et une molécule de glycérol. La saponification libèrera ces trois molécules d'acides gras qui, par la β-oxydation, donneront chacune une molécule et seulement une molécule de corps cétoniques s'ils ont un nombre pair d'atomes de carbone.
Il semblerait donc que l'on puisse prévoir exactement le nombre de molécules d'acides gras qui seront formées. Il n'en est rien.

Leathes, et Meyer-Wedell, en effet, font remarquer chez des animaux nourris avec une certaine graisse à acides gras saturés, la présence de nombreux acides gras non saturés ayant le même nombre d'atomes de carbone que les acides gras supérieurs saturés apportés par l'alimentation, tandis qu'il n'y a rien de semblable pour les acides inférieurs.

De plus, les graisses qui sont utilisées dans les organes

ont un indice d'iode beaucoup plus élevé que les graisses de réserve. La mobilisation des graisses se fait avec augmentation du phosphore lipoïdique et les acides gras lipoïdiques sont fortement non saturés.

Dans ces trois cas, il paraît y avoir eu formation d'acides gras non saturés.

Il est donc probable comme l'avait déjà pensé MAGNUS-LÉVY que, pour une fraction plus ou moins grande, le catabolisme des acides gras se fait par voie de désaturation suivie de clivage d'acides non saturés formés en un nombre plus ou moins grand de molécules plus petites (BLANCHETIÈRE).

Ceci est important :

1° Parce que, de la sorte, un même acide gras à nombre pair d'atomes de carbone qui, en principe, ne donne lieu qu'à la formation d'une seule molécule de corps cétonique pourra en former plusieurs : en effet, chaque molécule plus petite qui aura une atomicité paire deviendra cétogène à son tour;

2° Parce que certaines des molécules plus petites formées pourront avoir une atomicité impaire. Si elles subissent la β-oxydation elles n'arriveront pas au stade butyrique mais au stade propionique qui n'amène pas aux corps cétoniques.

Il résulte donc de ces faits, que la β-oxydation pourrait ne pas être le seul mécanisme de désintégration des acides gras supérieurs.

Outre la désaturation, d'autres procédés d'oxydation pourraient remplacer la β-oxydation. DAKIN, BLUM et WORINGER ont montré, le premier *in vitro*, les seconds *in vivo*, que l'acide propionique peut être transformé en acide pyruvique par une mécanisme d'α-oxydation.

$$CH^3\text{-}CH^2\text{-}COOH \rightarrow CH^3\text{-}CHOH\text{-}COOH \rightarrow CH^3\text{-}CO\text{-}COOH$$

CHITTERBUCK et RAPER ont mis en évidence cette α-oxy-

dation en même temps que la β-oxydation par l'action de l'eau oxygénée sur les acides stéarique et palmitique. Le rapport du mode α sur le mode β serait de 1/6. On pourrait aussi à des α-oxyacides et à une aromatité paire rétrogresse à une aromatité impaire non rétrogrese.

Ces diverses observations paraissent montrer que s'il est permis d'attribuer à l'oxydation des acides gras supérieurs le mécanisme principal de la β-oxydation qui régit la désintégration des acides inférieurs ce processus ne serait pas le seul mis en œuvre dans l'organisme. Les graisses auraient peut être un pouvoir rétrogene différent de celui que peut laisser prévoir la β-oxydation seule.

b) ROLE DES PROTIDES.

Les albumines peuvent concourir à la formation des corps rétrogenes. La digestion des albumines alimentaires conduit obligatoirement à l'étape temporaire des acides aminés. De ces acides aminés certains servent à la synthèse des albumines de l'organisme ; d'autres seront brûlés pour donner de l'urée de l'acide carbonique et de l'eau.

Cette dégradation se fait par étapes. La première transformation qui se fera au niveau du foie, est la désamination, c'est-à-dire la perte de l'azote du groupement NH^2 qui passe à l'état d'urée. Les acides aminés perdent CO^2 et NH^3 et donnent l'acide gras correspondant avec un atome de carbone en moins :

$$R.CH^2.CH(NH^2).COOH + O \rightarrow NH^3 + CO^2 + R.CH^2.COOH$$

NH^2

C'est Dakin qui, cherchant à élucider le mécanisme de cette réaction a montré que la désamination se fait par oxydation et que le premier produit formé par désamination de l'acide aminé est l'acide cétonique.

$$R.CH(NH^2).COOH \rightarrow R.CO.COOH$$

Cet acide subit normalement par oxydation une transformation en acide à chaîne raccourcie avec perte de CO^2.

$$R\text{-}CO\text{-}COOH + O \rightarrow R\text{-}COOH + CO^2$$

mais il peut aussi donner par réduction, au cours d'une réaction secondaire l'acide α-hydroxylé,

$$R\text{-}CO\text{-}COOH + H^2 \rightarrow R\text{-}CHOH\text{-}COOH$$

Ces deux réactions semblent d'ailleurs pouvoir s'effectuer simultanément suivant le mécanisme de la réaction de Cannizaro,

$$2R\text{-}CO\text{-}COOH + H^2O \rightarrow RCOOH + R\text{-}CHOH\text{-}COOH + CO^2$$

Enfin, les acides α-cétoniques pourraient d'après Knoop être transformés de nouveau dans l'organisme en acide α-aminé.

$$R\text{-}CO\text{-}COOH + H^2 + NH^3 \rightarrow R\text{-}CH(NH^2)\text{-}COOH + H^2O$$

Les acides α-hydroxylés ne sont pas facilement oxydés *in vivo*. Ils ne semblent donner de l'acétone que difficilement. Embden et Marx n'avaient pas constaté la formation d'acétone par la perfusion du foie avec cet acide α-oxybutyrique.

Cependant Blum, perfusant le foie avec de l'acide α-oxybutyrique constate la production d'acétone; il pense qu'il se ferait de l'acide crotonique, puis de l'acide acétylacétique,

$$CH^3\text{-}CH^2\text{-}CHOH\text{-}COOH \rightarrow CH^3\text{-}CH = CH\text{-}COOH \rightarrow CH^3\text{-}CO\text{-}CH^2\text{-}COOH$$

Tel est rapidement esquissé, le schéma de la transformation des acides aminés dans l'organisme.

Ces divers acides aminés produits dans l'hydrolyse des matières albuminoïdes peuvent être classés d'après leur destin en cétogènes et glycogénétiques.

Les premiers passent par le stade de l'acide β-hydroxybutyrique et des autres corps cétoniques. Ce sont, entre

autres, la leucine, la tyrosine, la phénylalanine, l'histidine. Ils ont tous un nombre impair d'atomes de carbone.

Les acides glycogénétiques sont ceux qui ne passent pas, au cours de leur désintégration, par l'étape de l'acide β-hydroxybutyrique, mais par celle des autres acides-cétones comme l'acide pyruvique, capable d'entrer par formation d'acide lactique dans le cycle des hydrates de carbone.

Ces acides glycogénétiques ont un nombre pair d'atomes de carbone (alanine, glycocolle, cystine, sérine).

c) ROLÉ DES GLUCIDES.

Les auteurs admettent que la destruction dans l'organisme des hydrates de carbone ne passe pas par l'étape des corps cétoniques. Les glucides auraient au contraire une action anti-cétogène et s'opposeraient à la production de ces corps cétoniques.

Cette action anti-cétogène généralement admise repose sur la série de faits suivants :

La privation de glucides seuls ou l'inanition complète provoquent de l'acidose caractérisée par une augmentation de l'acidité urinaire (Cathcart, Labbé et Nepveux), une diminution du *p*H (Terroine et Trimbach) et de la réserve alcaline (Stillman van Slyke, Cullen et Fitz, Derwies et Séverin).

Cette acidose est liée à une augmentation de production des corps cétoniques. L'augmentation de production et d'excrétion des corps cétoniques se manifeste en clinique dans le diabète et expérimentalement dans l'inanition ou le jeûne glucidique.

Brugsch, Labbé, Nepveux trouvent chez des jeûneurs des excrétions urinaires importantes de corps cétoniques.

Cependant cette cétogénèse, quasi - constante chez l'homme, ne serait qu'une exception dans le règne animal. Elle est très faible chez le chien (Minkowski, Baer, Maignon, Fleuret) lors de l'inanition. De même, si la subs-

titution des lipides aux glucides est chez l'homme très cétogénétique, il n'en est pas absolument de même chez tous les animaux. Lueg et Flaschenträger,, Geelmuyden, Maignon ont montré que la substitution de l'huile d'olive aux hydrates de carbone produisait chez le chien une acétonémie et une acétonurie minimes ou nulles.

De l'apparition des corps cétoniques au cours du jeûne hydrocarboné et, en outre, du rôle cétogène expérimental de l'acide butyrique, produit d'oxydation de graisses, on a déduit la théorie classique suivante applicable à l'homme tout au moins.

Théorie classique de l'action anticétogène des glucides.

Puisque chez les individus privés de sucre, l'oxydation des graisses est incomplète et s'arrête au stade des corps cétoniques, c'est que le glucose ou ses produits normaux de dégradation sont nécessaires à l'achèvement de la combustion des acides gras, c'est-à-dire à la destruction des acides β-hydroxybutyrique et acétylacétique en CO^2 et H^2O. Il y aurait (Shaffer) nécessité d'un rapport constant dans la nutrition entre les corps cétogènes (graisses et albumines) et anticétogènes (hydrates de carbone).

Cette notion a été résumée par Rosenfeld dans cette phrase devenue classique « les graisses sont brûlées au feu des hydrates de carbone ».

Comment expliquer l'action anticétogène des hydrates de carbone ?

Mécanisme de l'action anticétogène des hydrates de carbone.

Deux théories ont été proposées. Celle de Ringer et celle de Shaffer. Elles consistent essentiellement à admettre que les corps cétogènes (une molécule d'acide β-hydroxybutyrique (Ringer) ou deux molécules d'acide dia-

cétique) (SHAFFER) se combinent à une molécule de sucre ou d'un des produits de son métabolisme pour former un composé facilement oxydable.

En 1904, SCHRYVER, puis GEELMUYDEN avaient envisagé la possibilité de relations d'ordre chimique entre le sucre et les corps cétoniques ou cétogènes. WOODYATT pense de même. RINGER émet à ce sujet l'hypothèse suivante :

Théorie de RINGER. — La fonction anticétogène du glucose est liée à sa fonction aldéhyde.

Cette hypothèse est basée sur ce que :

1° La propriété anticétolytique ne se trouve pas dans les corps où la fonction aldéhyde a disparu soit par oxydation (acide gluconique) soit par réduction (sorbite).

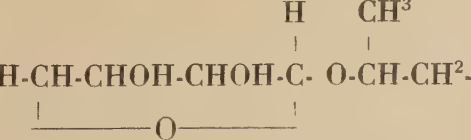
2° D'autres aldéhydes que le glucose ont un pouvoir anticétogène; c'est le cas par exemple de l'acétaldéhyde.

3° Le glucose se combine facilement dans l'organisme à un grand nombre de substances en donnant des composés de nature glucosidique ultérieurement transformés en dérivés glycuroniques.

NEUBAUER a noté que les alcools secondaires sont particulièrement aptes à subir cette copulation.

Avec l'appui de ces divers faits, RINGER envisage le mécanisme d'anticétogénèse suivant :

Le glucose se combinerait à l'acide β-hydroxybutyrique, formé par réduction à partir de l'acide diacétique, et donnerait le corps de réaction glucosidique suivant :

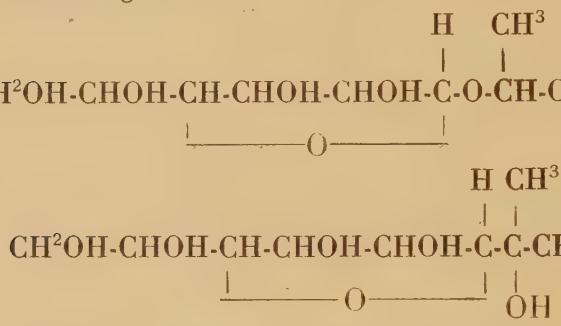


La formation de ce corps rendrait impossible la transformation réciproque des acides β-hydroxybutyrique et

acétyl-acétique en supprimant l'acide β-hydroxybutyrique libre.

Le complexe glucosidique formé disparaîtrait par transposition moléculaire et oxydation.

La transposition moléculaire amènerait un atome d'oxygène de l'atome de carbone à l'hydrogène pour donner un oxhydrile relié directement au carbone. L'atome de carbone du radical butyrique s'unirait alors directement à un carbone de glucose.



L'atome de carbone du radical oxybutyrique qui porte cette liaison est devenu tertiaire et constitue un point de moindre résistance à l'oxydation, donc à la cétolyse.

Cette théorie est actuellement abandonnée parce qu'elle amène à considérer le pouvoir anticétogène du glucose inférieur à sa valeur réelle; en effet, d'après les formules déjà posées, la destruction des trois radicaux d'acides gras d'une graisse neutre demanderait trois molécules de glucose soit 540 grammes pour un poids de graisse de 875 gr. en moyenne.

Théorie de Shaffer. — Shaffer a proposé une autre explication basée sur les propriétés de l'acide acétyl-acétique et non plus sur celles de l'acide β-hydroxybutyrique.

Utilisant les observations déjà faites par Claisen et par Knoevenagel, puis par Schryver, que beaucoup d'aldéhydes et cétones réagissent sur l'éther acétyl-acétique, il envisage, pour interpréter le fait que le mélange glucose

acide diacétique est plus facilement oxydé par l'eau oxygénée en milieu alcalin, la formation de composés du type :

$$\begin{array}{c} CH^3\text{-}CO\text{-}CH\text{-}COOH \\ | \\ H\text{-}C\text{-}R \\ | \\ CH^3\text{-}CO\text{-}CH\text{-}COOH \end{array}$$

Ce produit de condensation serait plus facilement oxydé que ses constituants isolés. Il subirait une décarboxylation et donnerait :

$$\begin{array}{c} CH^3\text{-}CO\text{-}CH\text{-}H \\ | \\ CHR \\ | \\ CH^3\text{-}CO\text{-}CH\text{-}H \end{array}$$

puis, par destruction, deux molécules d'acide acétique, deux molécules d'acide formique, et une molécule d'aldéhyde glycolique.

En réalité, cette réaction d'oxydation est plus complexe et donne naissance à de nombreux autres corps.

Cette théorie amène Shaffer à envisager la nécessité d'un rapport constant entre les corps cétogènes (graisses et albumines) et anti-cétogène (hydrates de carbone). Ce rapport G/D des graisses aux glucides est fixé à des taux très différents par les divers auteurs : 1 pour Shaffer, Woodyat, Hubbard, 2 pour Wilder et Winter, puis par Shaffer lui-même, 4 pour Newburg et Marsh.

Quoi qu'il en soit et malgré les objections qui leur ont été faites, « les hypothèses de Ringer et de Shaffer restent dans l'état actuel de nos connaissances des instruments de travail de premier ordre » (Blanchetière).

Objections à la théorie de Shaffer. — Voici cependant les principales objections faites à la théorie de Shaffer :

Au lieu d'attribuer l'acétonémie à l'absence de forma-

tion d'un corps aisément oxydable à partir de l'acide diacétique et du glucose ou d'un produit du catabolisme intermédiaire du glucose, d'autres auteurs soutiennent que la cétose est due à une augmentation des formations des corps cétogènes, leur destruction n'étant pas modifiée même quand l'utilisation du glucose est fortement diminuée ou nulle.

Barron et Harrop provoquant l'oxydation du glucose dans les hématies ont noté que cette oxydation du glucose n'induit pas celle de l'acide diacétique et en d'autres termes ne produit pas d'effet anticétogène.

Wigglesworth a constaté que la combustion du glucose par du tissu hépatique ne favorise pas celle de l'acide acétyl-acétique.

Objection à la théorie classique de l'action anticétogène des glucides. — De plus, certains auteurs (H. Labbé) font remarquer que cette notion classique de l'action anticétogène des glucides, quelle que soit la théorie qui l'appuie n'est peut-être pas acceptable sans réserve.

Depuis que l'on a acquis la possibilité de produire de l'aldéhyde acétique à partir des hydrates de carbone (Neuberg) et de l'acide diacétique aux dépens de l'aldéhyde acétique, on peut penser que les corps cétoniques dérivent en partie des hydrates de carbone.

Embden et Kraus ont montré par des expériences de perfusion du foie, que, à partir du glucose, on arrive à obtenir de l'acide lactique en passant par l'étape aldéhyde glycérique. Embden, Neuberg, Dakin, Collazo et Lewicki ont, en outre, montré dans les mêmes conditions la formation d'acide pyruvique par déshydrogénation de l'acide lactique. Cet acide pyruvique déshydrogéné amène à l'aldéhyde acétique et, par aldolisation de ce dernier corps, à l'acide acétyl-acétique.

En outre, Fleuret croit avoir mis en évidence chez des herbivores soumis à des régimes variés, le pouvoir cétogène

non seulement des protides et des lipides mais encore des glucides. Il résulte de ces divers travaux que l'augmentation de l'acétogénèse n'est pas forcément une conséquence de la privation des glucides. Si, chez l'homme, cette privation se montre cétogène elle n'amène chez les diverses espèces animales aucune modification cétogénétique.

Ces diverses expériences, si elles montrent bien l'intervention des glucides dans le métabolisme des corps cétoniques, ne permettent pas de connaître le mécanisme de cette action.

Avant d'attribuer une importance considérable à ces expériences et au rôle cétogène de tel ou tel régime, on doit faire intervenir un facteur important : l'état de l'organisme et son pouvoir de dégradation.

Des facteurs biochimiques multiples interviennent dans le mécanisme de l'acétogénèse et Fleuret conclut à juste titre que la production des corps cétoniques n'est pas seulement réglée par la nature des aliments ingérés et assimilés, mais par l'activité spécifique de l'organisme considéré et par son pouvoir de dégradation.

III. **Présence des corps cétoniques dans l'organisme.**

La formation des corps cétoniques par oxydation des acides gras, quelle que soit l'importance de l'intervention des glucides, ne constitue dans l'organisme normal qu'une étape tout à fait transitoire et très difficilement décelée.

Il faut recourir chez le sujet sain à des artifices expérimentaux inapplicables à l'homme (perfusion, injections importantes) pour arriver à les retrouver en quantité notable.

Leur répartition est, dès lors, très difficile à connaître en dehors de ces procédés expérimentaux. Toutefois, leur

présence a été reconnue en quantité minime dans le sang et les organes.

Présence dans le sang. — On a surtout étudiée l'existence de ces corps dans le sang.

C'est ainsi qu'ont été trouvés suivant les auteurs, des chiffres de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 de corps cétoniques totaux dans le sang.

Van Slyke et Fitz trouvent, par leur méthode, 13 mgr. à 26 mgr. de corps cétoniques totaux par litre de sang normal.

Bulow Hansen, avec la même méthode pondérale, obtient des valeurs oscillant entre 10 mgr. et 44 mgr. par litre, en séparant le précipité après refroidissement, tandis qu'il ne trouve que 0 à 10 mgr. après filtration immédiate dès cessation de l'ébullition.

Engfeldt par sa méthode trouve 5 mgr. d'acétone et acide diacétique et 16 mgr. 3 d'acide β-hydroxybutyrique.

Peola, chez des enfants, note des quantités moyennes de 25 mgr. d'acétone totale et de 55 mgr. d'acide β-hydroxybutyrique.

Enfin, Boattini et Salaris utilisant la méthode d'Engfeldt, trouvent en moyenne, par litre de sang total 8 mgr. 6 d'acétone totale (préformée et provenant de l'acide diacétique) et 31 mgr. 9 d'acide β-hydroxybutyrique avec des valeurs extrêmes de 3 mgr. 6 et 15 mgr. 3 pour l'acétone, 21 mgr. et 37 mgr. 5 pour l'acide β-hydroxybutyrique.

Présence dans les organes. — Les divers auteurs ont trouvé dans les différents organes, à l'état physiologique, des taux d'acétone compris entre des traces et 20 mgr. par kilog. et des teneurs en acide β-hydroxybutyrique allant de 20 à 342 mgr. par kilog.

Cette recherche des corps cétoniques dans les tissus et les organes normaux a d'abord été faite par Magnus Lévy;

ayant surtout en vue le dosage de l'acide β-hydroxybutyrique, il déterminait le pouvoir rotatoire gauche d'extraits éthérés d'organes.

Marriott et Sassa plus tard, puis Snapper et Grünbaum ont repris la question en appliquant les méthodes plus précises d'oxydation chromique et de détermination volumétrique par l'iode, pondérale par le réactif de Denigès-van Slyke ou néphélométrique par le réactif de Scott-Wilson.

Snapper et Grünbaum trouvent des chiffres inférieurs à ceux des autres auteurs. Ils attribuent cette différence à leur méthode plus précise et au fait que leur dosage était réalisé immédiatement après la mort des animaux et avec des méthodes plus exactes.

Muscles. — Pour les muscles, Marriott donne les résultats suivants :

Chien : 4 mgr. d'acétone totale. 234 mgr. d'acide β-hydroxybutyrique par kilog. d'organe broyé.

Bœuf : 226 mgr. d'acide β-hydroxybutyrique.

Sassa trouve 143 mgr. d'acide β-hydroxybutyrique pour un kilog de muscle de chien et 177 mgr. pour un kilog de muscle d'homme.

Pour les autres espèces (bœuf, cochon, cheval) ces chiffres oscillent entre 123 et 205 mgr. par kilog.

Snapper et Grunbaum trouvent des traces seulement d'acétone totale dans les muscles de veau, bœuf, mouton. Les teneurs en acide β-hydroxybutyrique sont comprises pour ces mêmes espèces entre 20 et 111 mgr. par kilog d'organes.

Foie. — Pour le foie, les chiffres sont plus élevés.

Marriott donne pour le foie de chien les teneurs suivantes, obtenues au cours de deux expériences : 2 et 7 mgr. d'acétone totale. 342 et 238 mgr. d'acide β-hydroxybutyrique par kilog d'organe.

Sassa ne trouve que 134 et 168 mgr. du même acide dans le foie de chien et 189 mgr. dans le foie de l'homme.

Snapper et Grunbaum décèlent des traces d'acétone dans le foie du chien. Sa teneur en acide β-hydroxybutyrique est pour eux comprise entre 40 et 60 mgr. par kilog.

Sur des foies d'animaux de boucherie conservés en chambre frigorifique, ils notent des taux d'acide β-hydroxybutyrique plus élevés variant de 100 à 246 mgr. par kilog.

IV. Destruction et élimination des corps cétoniques.

Chez le sujet normal, la majeure partie des corps cétoniques formés au cours du catabolisme des graisses, des protides et peut être des glucides, est rapidement détruite par oxydation; le même processus d'oxydation qui a conduit à l'étape cétonique se poursuit pour arriver finalement aux produits ultimes du métabolisme.

Cependant, une très petite quantité des corps cétoniques produits échappe à cette destruction. C'est cette quantité que l'on a trouvée dans le milieu intérieur, sang et tissus, et que l'on va également mettre en évidence dans les organes d'élimination et leurs excrétats. Des divers corps cétoniques produits, il semble que c'est l'acétone qui pourra être retrouvée le plus abondamment, en raison de sa plus grande résistance à l'oxydation. Nous verrons qu'il n'en est rien.

Les principaux émonctoires sont le rein et le poumon.

Nous étudierons successivement les données classiques portant :

sur l'élimination pulmonaire,
sur l'élimination rénale.

Nous verrons cependant plus loin que d'autres voies d'élimination doivent être envisagées.

Les chiffres que nous avons pu recueillir donnent des éliminations physiologiques les valeurs suivantes :

Elimination pulmonaire. — Reconnue et classiquement admise chez l'homme depuis les travaux d'ALBERTONI, quoique moins étudiée que l'élimination urinaire, elle varie normalement entre 30 et 80 mgr. d'acétone par jour (LAMBLING). Elle serait relativement plus élevée chez l'enfant qui éliminerait également, malgré les différences de poids et de taille, une quantité d'acétone pulmonaire comprise entre 30 et 60 mgr. par 24 heures (LEREBOULLET et BOHN).

Elimination urinaire. — *Chez le chien.* MACLEOD n'avait pas trouvé d'acétonurie à l'état normal. AZÉMAR dit que la quantité d'acétone éliminée par le chien à l'état physiologique, est infime.

BIERRY et RATHERY ne décèlent pas la présence de l'acétone et de l'acide β-hydroxybutyrique dans l'urine de chiens normaux.

GONDARD trouve, chez des chiens d'apparence normale, une élimination urinaire variant de 3 à 44 mgr. par jour pour l'acétone et de 9 à 89 mgr. pour l'acide β-hydroxybutyrique.

Chez l'homme. L'acétonurie physiologique déjà reconnue par von JAKSCH, ENGEL, SALKOWSKI, varie d'après von JAKSCH entre des quantités indosables et 100 mgr. par jour. ENGEL trouve comme excrétion journalière un taux de 6 à 18 mgr. AZÉMAR, trouvant des chiffres voisins, assigne à l'acétonurie physiologique des valeurs extrêmes de 1 à 19 mgr. Cette acétonurie est niée par GROS qui trouve moins de 1 mgr. d'acétone par litre d'urine normale.

EMBDEN et SCHLIEP attribuent à l'urine normale une teneur en acétone et acide diacétique de 30 à 80 mgr. par litre.

L'acide β-hydroxybutyrique dont on avait d'abord nié

la présence dans l'urine normale (LAMBLING) existe lui aussi dans l'urine des sujets sains en très petite quantité. VAN SLYKE donne comme valeur des corps cétoniques totaux, exprimés en acétone, des chiffres variant entre 0 et 280 mgr. par litre. Déduction faite de la quantité normale d'acétone trouvée par les autres auteurs, ces chiffres correspondraient à une teneur maximum de 0 gr. 35 d'acide β-hydroxybutyrique pour l'urine normale.

V. **Rôle des divers organes dans le métabolisme des corps cétoniques**

La relation rapide de ces travaux sur la formation, la présence et l'élimination des corps cétoniques montre la nécessité de rechercher d'une façon plus précise leur lieu de formation et de destruction.

Le rôle du foie serait de première importance dans la genèse de ces corps. La fonction cétogène du foie est prépondérante; la cellule hépatique est le principal lieu de production des corps cétoniques.

Mais ces corps ne sont normalement produits qu'en très petite quantité à la fois et nous l'avons déjà vu, ils ne constituent qu'une étape fugitive de la désintégration d'acides gras; très vite leur oxydation se poursuit et ils sont rapidement transformés chez le sujet normal, en eau et gaz carbonique.

Cette cétolyse uniquement considérée autrefois comme une fonction hépatique (fonction cétolytique du foie) serait, en réalité dévolue à d'autres organes.

Le foie n'interviendrait pas directement dans la destruction des corps cétoniques. C'est au rein et accessoirement aux muscles, qu'appartiendrait cette fonction (SNAPPER et GRUNBAUM). L'action du foie dans la cétolyse ne se manifesterait que par l'intermédiaire de sa fonction glycogénique et dans la mesure où les réserves hydrocarbonées et

le glucose sanguin seraient nécessaires à la combustion des corps cétoniques au niveau des organes à fonction cétolytique.

Les travaux récents de Roger et Binet, Binet et Fabre, Gilbert et Jomier, Dracoiu et Nitzescu, mettant en évidence la fonction de lipodiérèse du poumon, son pouvoir de fixation et son pouvoir de destruction des corps gras semblent devoir faire jouer à cet organe un rôle important dans le métabolisme des corps cétoniques. La fixation des graisses au niveau des poumons (Binet et Fabre) la fixation et la combustion des acides gras, mises en évidence par les expériences de perfusion de Roger et Binet, enfin l'élimination pulmonaire de l'acétone constituent un faisceau d'arguments qui permettent d'attribuer au poumon dans le métabolisme des acides gras et des corps cétoniques un double rôle :

Rôle cétogène comparable à celui du foie par oxydation des acides gras;

Rôle cétolytique par destruction des corps cétoniques formés et élimination d'acétone, rôle comparable à celui du rein et supérieur à celui du muscle et du foie.

Enfin les expériences de Dracoiu et Nitzescu et celle de Lombroso tendent à mettre cette fonction lipodiérétique du poumon sous la dépendance de la sécrétion interne du pancréas. Ce dernier organe aurait donc lui aussi une part active bien qu'indirecte au métabolisme et à la destruction des corps cétoniques.

EN RESUME, les corps cétoniques présents en très petite quantité dans l'organisme sain, proviennent classiquement de certains acides gras, issus de la saponification des lipides et de la désamination des protides.

Ces acides gras seraient dégradés suivant le mécanisme de la β-oxydation, expérimentalement démontrée pour les acides gras inférieurs, mais n'ayant pu être suivie pour les acides gras supérieurs en C^{16} et C^{18} qui prédominent dans l'alimentation.

Certains faits permettent de penser que si la β-oxydation est

le mécanisme principal de dégradation s'appliquant aux acides gras supérieurs comme aux acides gras inférieurs, elle s'accompagnerait, au moins pour les premiers, d'autres procédés de désintégration.

L'action anticétogène des glucides, appuyée par l'acidose du jeûne hydrocarboné, expliquée par les théories de Ringer et de Shaffer, est généralement admise, bien que récemment quelques faits expérimentaux soient venus diminuer sa portée.

La production des corps cétoniques n'est pas mathématiquement réglée par la quantité des divers aliments cétogènes ou anticétogènes ingérés.

Les facteurs individuels, l'activité et le pouvoir de dégradation de chaque organisme doivent jouer un rôle important.

On a pu déceler en moyenne dans le sang normal 8 mmgr. d'acétone et 32 mmgr. d'acide β-hydroxybutyrique par litre.

Dans les organes ces taux sont compris entre 0 et 20 mmgr. pour l'acétone, 20 et 342 mmgr. pour l'acide β-hydroxybutyrique.

L'élimination se fait par la voie pulmonaire, 30 à 80 mgr. d'acétone par jour, et par la voie rénale 1 à 40 mgr. d'acétone, 0 à 100 mgr. d'acide β-hydroxybutyrique par jour.

Les organes jouant des rôles importants dans le métabolisme des corps cétoniques sont : le foie, ayant un fort pouvoir cétogène, le rein, le muscle et le poumon à rôle cétolytique.

CHAPITRE II

Recherche et dosage des corps cétoniques dans les liquides biologiques.

SOMMAIRE

I. **RECHERCHE DES CORPS CÉTONIQUES**

A) *Réactions utilisées :*

Réactions spécifiques de l'acétone;

Réactions spécifiques de l'acide diacétique;

Réactions communes à l'acétone et à l'acide diacétique.

B) *Recherche de l'acétone dans les urines par la réaction de Legal :*

Réactif, technique, remarques.

C) *Recherche de l'acétone dans le sang, les liquides biologiques et les purées d'organes.*

D) *Recherche de l'acétone dans le liquide céphalo-rach.*

E) *Recherche de l'acide diacétique.*

II. DOSAGE DES CORPS CÉTONIQUES

A) **Dosage de l'acétone totale :**

1° Dosage volumétrique par iodométrie.

a) Application à l'urine. Technique de Hubbard. Modifications apportées à la méthode iodométrique.

α) Méthode de Lax.

β) Méthode de Engfeldt.

b) Application au sang :

Défécation.
Technique de Lublin.
Technique de Engfeldt.

2° Dosage de l'acétone par ses combinaisons mercurielles :

a) Dosage par le réactif de Nessler (méthode de Gros).

α) Application à l'urine.

β) Application au sang.

b) Dosage par le sulfate mercurique. Principe. Dosage par la méthode de van Slyke.

α) Application à l'urine. Technique pondérale.
Technique volumétrique.

β) Applications au sang.

B) **Dosage de l'acétone préformée :**

1° Méthode de Folin.

2° Méthode de Shaffer, Embden et Schliep.

3° Méthode de Engfeldt.

C) **Dosage de l'acide diacétique :**

Méthode de Coquoin et Lupu.

D) **Dosage de l'acide β-hydroxybutyrique :**

1° Dosage polarimétrique :

a) Technique de Bergell.

b) Technique de Embden et Schmidt.

2° Dosage par formation d'acide crotonique :
Méthode de Darmstaedter.

3° Dosage par transformation en acétone.

a) Application à l'urine :

α) Méthode de van Slyke.

β) Méthode de Engfeldt.

γ) Méthode de Lublin.

b) Application au sang :
Méthode de van Slyke.

c) Dosage dans les tissus :
Méthode de Snapper et Grunbaum.

III. RECHERCHES PERSONNELLES

A) *Etude des diverses méthodes :*
Etude de la méthode de van Slyke.

B) *Méthode appliquée à l'urine.*

C) *Modifications apportées dans le dosage des corps cétoniques du sang :*

a) Avec défécation au sulfate mercurique.

b) Avec un autre déféquant.

D) *Etude de la fixation du bichromate.*

E) *Technique appliquée au dosage de l'acétone et de l'acide βhydroxybutyrique dans le sang.*

F) *Dosage dans les tissus.*
Technique utilisée pour le dosage des corps cétoniques dans les tissus.

CHAPITRE II

Recherche et dosage des corps cétoniques dans les liquides biologiques

I. **Recherche des corps cétoniques**

Seuls l'acétone et l'acide diacétique peuvent être caractérisés dans les liquides biologiques, par des réactions chimiques. On ne reconnaît pas encore de réaction spécifique de l'acide β-hydroxybutyrique applicable à sa détection directe.

A) Réactions utilisées.

Parmi les réactions utilisées pour la recherche de l'acétone et de l'acide diacétique, certaines s'appliquent à ces deux corps, tandis que d'autres sont spécifiques de chacun d'eux. Il nous a paru dès lors nécessaire de distinguer les unes et les autres.

Réactions spécifiques utilisées pour la recherche de l'acétone.

Réaction de Porcher et Hervieux à la paranitrophénylhydrazine.

Réaction de Penzoldt à l'orthonitrobenzaldéhyde.

Réaction de Frommer à l'aldéhyde salicylique.

Réaction de Bougault et Gros au réactif de Nessler.

Réactions spécifiques utilisées pour la recherche de l'acide diacétique.

Réaction d'Arnold-Lipliawsky à la paraamidoacétophénone.

Réactions communes a l'acétone et a l'acide diacétique.

Réaction de Legal au nitroprussiate de soude modifiée par plusieurs auteurs (Deniges, Imbert et Bonnamour).

Réaction de Deniges au sulfate acide de mercure.

Réaction de Lieben au réactif iodo-ioduré.

Réaction de Nobel à l'iodure d'azote.

En clinique on emploie presque exclusivement la réaction de Legal pour la recherche de l'acétone.

C'est la méthode que nous avons suivie, soit pour vérifier l'absence de corps cétoniques dans les urines ou dans le sang, soit pour nous assurer de leur précipitation totale.

Bien que cette méthode soit classique et indiquée dans tous les manuels ou traités de chimie biologique, nous indiquerons quelques détails de sa technique, pour éviter dans certains cas des erreurs d'interprétation.

Pour la détection des corps cétoniques dans le liquide céphalo-rachidien, nous avons utilisé avec avantage la réaction de Frommer - Emilewicz et d'Arnold - Lipliawsky.

B) Recherches de l'acétone dans les urines par le réactif de Legal modifié par Imbert et Bonnamour.

Réactif. — On mélange parties égales de :

Nitroprussiate de soude.....	10 gr.
Eau.....	100 cc.

et d'acide acétique cristallisable.

Technique directe. — A 10 cc. d'urine versés dans un tube à essai, on ajoute 1 cc. de réactif, on mélange avec précaution. Au moyen d'une pipette ou d'un tube effilé on laisse couler le long des parois du tube 1 à 2 cc. d'ammoniaque en évitant son mélange avec l'urine; à la surface de séparation des deux liquides apparaît, en présence d'acétone, un anneau violacé.

Le temps que met l'anneau à apparaître et surtout l'intensité de la coloration, la hauteur de l'anneau sont proportionnels à la quantité d'acétone de l'urine.

Remarques. — 1° Dans les mêmes conditions l'acide diacétique donne un anneau coloré rouge orangé; comme d'autres auteurs l'ont constaté, l'anneau formé par une urine renfermant de l'acétone et de l'acide diacétique est toujours beaucoup plus large et beaucoup plus intense que celui que donnerait une urine renfermant la même quantité d'acétone pure.

2° Dans certains cas et particulièrement avec des urines de chien, on obtient, comme PORCHER et HERVIEUX l'avaient observé, des anneaux bruns rendant difficile l'interprétation de la réaction.

3° La réaction est encore difficile à réaliser dans les urines fermentées et alcalines surtout dans celles qui accidentellement renfermeraient des sulfures.

4° Nous avons eu l'occasion de vérifier une cause d'erreur signalée par M. SALETTE (encore inédite) et due à l'élimination d'essence de moutarde après utilisation de rubéfiants, contenant cette essence. Dans ce cas la coloration est plus rouge que la réaction type, elle diffuse très rapidement dans l'ammoniaque.

Pour éviter ces difficultés d'interprétation, nous effectuons la réaction de LEGAL sur l'urine déféquée au 1/10e par du sous-acétate de plomb.

Défécation. — Un volume d'urine est additionné de son

dixième de sous-acétate de plomb, on filtre après agitation, on élimine l'excès de plomb par quelques cristaux de sulfate de soude, on sépare le sulfate de plomb par filtration. Le liquide obtenu se prête très bien à l'essai au nitroprussiate.

Ainsi pratiqué la réaction permet de déceler 3 à 4 centigrammes d'acétone par litre.

C) Recherche de l'acétone dans le sang, les liquides biologiques ou les purées d'organes par la réaction de Legal.

Dans tous ces cas la désalbumination est nécessaire. On la réalise par l'acide phosphotungstique.

Technique. — Un volume du liquide biologique est traité par :

2 volumes d'eau distillée,

1 volume de solution de phosphotungstate de soude à 10 %,

1 volume de SO^4H^2 N 2/3.

On opère ensuite comme pour l'urine.

D) Recherche de l'acétone dans le liquide céphalo-rachidien.

En raison de la petite quantité de liquide dont on dispose *il est préférable de substituer à la réaction de* Legal celle de Frommer-Emilewicz comme l'a préconisé Derrien.

Technique. — On place dans un tube à hémolyse 1 cc. de liquide céphalo-rachidien; on ajoute I ou II gouttes de solution alcoolique d'aldéhyde salicylique à 10 % on agite et on ajoute un fragment de potasse pure. On chauffe à feu très doux afin de ne pas dépasser la température

de 70°. En présence d'acétone il se forme un liseré rouge orangé autour de la potasse.

Si l'on a assez de liquide, on peut avec avantage utiliser la réaction d'ARNOLD-LIPLIAWSKY.

On prend 4 cc. d'une solution récente à 1 % de para-amidoacétophénone acidulée à 2 % par HCl, puis 2 cc. de NO^2K à 1 %. On ajoute à ces 6 cc. (ou moins si nécessaire) un égal volume de liquide céphalo-rachidien. Une coloration rouge groseille apparaît. Ajouter alors à quelques cc. du liquide obtenu dix fois son volume d'HCl, quelques cc. de chloroforme et enfin II à III gouttes de perchlorure de fer. Laisser sans l'agiter le mélange se séparer en deux couches. La présence d'acide diacétique colore en violet bleu le chloroforme, tandis que ce dernier ne présente en son absence qu'une teinte jaune ou rouge faible. Sensibilité de la réaction 1 pour 10.000.

E) RECHERCHE DE L'ACIDE DIACÉTIQUE.

La réaction clinique classique est la réaction de GERHARDT au perchlorure de fer. Son interprétation est rendue difficile par la présence dans l'urine ou les liquides biologiques de substances médicamenteuses donnant une réaction colorée avec le perchlorure de fer.

De plus, la forme œnolique de l'acide diacétique donnerait seule, d'après FAVREL, une coloration par le chlorure ferrique.

La détection de l'acide diacétique seul ne présentait pour nos recherches qu'un intérêt secondaire. Nous ne l'avons que rarement appliquée en suivant la technique classique.

II. **Dosage des corps cétoniques**

S'il n'est pas possible de déceler directement la présence de l'acide β-hydroxybutyrique son dosage est réalisable. On pourra dès lors doser séparément les trois corps cétoniques, acétone, acide diacétique, acide β-hydroxybutyrique.

Dans la pratique en raison de la facilité avec laquelle l'acide diacétique se transforme en acétone, on dose :

1° Le bloc : acétone préformée, acide diacétique;

2° L'acide β-hydroxybutyrique.

Les résultats sont généralement exprimés en acétone.

De nombreuses méthodes ont été proposées pour le dosage des corps cétoniques, deux sont utilisées avec des variantes assez nombreuses.

L'une, volumétrique est basée sur la formation d'iodoforme en présence d'un volume déterminé d'iode, on titre l'excès d'iode.

L'autre fait passer l'acétone à l'état de combinaison mercurielle que l'on pèse ou que l'on dose néphélométriquement.

Nous avons utilisé principalement la méthode pondérale, cependant dans ce chapitre nous étudierons successivement les diverses méthodes iodométriques ou mercurielles, volumétriques ou pondérales et leurs applications pour :

a) Le dosage de l'acétone totale (acétone préformée et de l'acide diacétique) :

Dans l'urine.

Dans le sang.

b Le dosage de l'acétone préformée seule :

Dans l'urine.

Dans le sang.

c) Le dosage de l'acide diacétique seul :
Dans l'urine.
Dans le sang.

d) Le dosage de l'acide β-hydroxybutyrique seul :
Dans l'urine.
Dans le sang.

e) Le dosage des corps cétoniques dans les tissus.

Nous ferons suivre les indications relatives à ces nombreuses méthodes proposées ou employées de quelques recherches personnelles.

A) DOSAGE DE L'ACÉTONE TOTALE

1° Dosage volumétrique de l'acétone par iodométrie.

Principe. — La méthode due à **Messinger** et **Vortmann** est basée sur la formation d'iodoforme à partir de l'acétone en présence d'un excès d'iode et d'alcali. L'iode non transformé en iodoforme est titré par l'hyposulfite de soude.

$$CH^3 - CO - CH^3 + 3\ I^2 + 4\ NaOH \rightarrow$$
$$CHI^3 + CH^3CO^2Na + 3\ NaI + 3\ H^2O$$

Si la méthode est rigoureuse pour les solutions d'acétone pure en milieu suffisamment alcalin et à la condition que l'iode restant représente au moins le cinquième de la quantité d'iode mise en réaction; il n'en est plus de même lorsqu'on l'applique au dosage de l'acétone dans les liquides biologiques qui contiennent maintes substances pouvant fixer l'iode.

L'application de cette méthode à la biologie a suscité de nombreux travaux tant en France qu'à l'Etranger pour fixer les conditions nécessaires à l'obtention d'un dosage rigoureux.

a) Application a l'urine.

L'application de la méthode à l'urine exige :

La défécation préalable des liquides sucrés et albumineux (sang, liquides biologiques, urines).

La séparation de l'acétone par distillation répétée.

La connaissance approximative de la quantité d'acétone à doser pour maintenir l'excès d'iode nécessaire.

Remarque. — Cette méthode exigeant la séparation de l'acétone par distillation dose à la fois l'acétone préformée et l'acétone provenant de la décomposition de l'acide diacétique par la chaleur.

Défécation. — Pour l'urine, on emploie l'acétate de plomb en milieu alcalin. Pour les urines renfermant du glucose, on emploiera soit la méthode de Salkowski et van Slyke au sulfate de cuivre et lait de chaux, soit encore la méthode de Hubbard à l'acétate de plomb et au sulfate de cuivre.

Suivant *Hubbard* la précipitation du plomb et du cuivre en milieu alcalin entraîne mieux que tout autre déféquant, les substances oxydables et le glucose.

Technique de la méthode de Hubbard pour une urine renfermant moins de 10 % *de glucose.*

10 cc. d'urine sont versés dans un ballon jaugé de 250 cc. Ajouter 100 à 150 cc. d'eau puis 10 cc. d'acétate de plomb à 290 ‰, et 10 cc. de solution de sulfate de cuivre à 20 % et enfin un excès de soude 2 N; on ajoutera 10 cc. de soude 2N pour une urine renfermant moins de 5 gr. % de glucose et 15 cc. pour une quantité de glucose supérieure à 5 %.

On complète le volume à 250 cc. avec de l'eau distillée, on filtre après une demi-heure de contact. Le filtrat sert aux opérations suivantes :

Distillation.

La séparation de l'acétone exige non pas seulement une distillation mais trois distillations successives. La première est faite sans addition d'autre substance que 1 cc. de PO^4H^3; la deuxième est réalisée en présence de MnO^4K pour éliminer les corps oxydables (alcools, aldéhydes...); la troisième est effectuée en milieu alcalin afin de retenir les acides (préformés ou résultant de l'opération précédente) et les phénols.

Les auteurs ont fixé la vitesse et la durée de la distillation et, pour éviter les pertes, les dimensions et les détails de construction de l'appareil distillatoire. On emploie avec avantage un appareil à joints rôdés, tel que celui de Bierry et Moquet.

Quantités respectives de liquide et d'iode à employer.

Ainsi que nous l'avons dit plus haut, la méthode exige qu'à la fin de la réaction l'iode soit en excès. Pour établir les quantités respectives de liquide et de la solution d'iode à prélever, on évalue la teneur en acétone d'après l'intensité de la réaction de Legal. Plus la réaction de Legal sera intense, plus faible sera la prise d'essai pour une même quantité d'iode, mise en jeu.

Hubbard, puis Guillaumin, en s'inspirant des travaux de Shaffer, Marriott, Messinger, Vortmann, Huppert, ont fixé la technique iodométrique du dosage de l'acétone dans les liquides biologiques que nous reproduisons ci-après.

a) Application de la méthode iodométrique au dosage de l'acétone dans l'urine.

Technique de Hubbard-Guillaumin

Premier temps. — Distillation. — La réaction de Legal effectuée sur l'urine renseigne sur la teneur approximative de l'acétone et fixe la prise d'essai nécessaire.

Pour une réaction très positive (anneau violet foncé occupant rapidement toute la couche d'ammoniaque), correspondant à une concentration d'acétone comprise entre 0 gr. 50 et 3 gr. %, prendre de 5 à 20 cc. d'urine.

Pour une réaction modérée mais nette (correspondant de 0 gr. 10 à 0 gr. 50 % d'acétone) la prise d'essai doit être de 25 cc.

Si la coloration de l'anneau est à peine appréciable, la proportion d'acétone est inférieure à 0 gr. 10 % et la prise d'essai sera de 50 cc.

Dans le cas où la proportion d'acétone serait inférieure à la limite de la sensibilité de la réaction de Legal, on prendrait 100 cc. d'urine.

La prise d'essai est placée dans le ballon de l'appareil distillatoire. On ajoute de l'eau distillée pour faire 100 cc. puis 1 cc. d'acide phosphorique et un fragment de paraffine pour éviter la mousse durant la distillation.

L'extrémité du réfrigérant ou mieux du tube qui lui est adapté plonge dans une éprouvette contenant 20 cc. d'eau distillée.

On distille à franche ébullition pour obtenir en 10 minutes de 30 à 40 cc.

Le résultat atteint, le ballon distillatoire est vidé et rincé.

Le distillat et les eaux de lavage de l'éprouvette sont amenés à 100 cc. et versés dans le ballon; on ajoute 10 cc. de MnO^4K à 1 %, 10 cc. de SO^4H^2 au cinquième en volume et on distille à nouveau pendant 10 minutes.

Le deuxième distillat est amené à 100 cc. avec les eaux de lavage; on ajoute 0 gr. 50 de bioxyde de sodium et 5 cc. de soude à 10 %.

On distille une troisième fois en recueillant 50 à 60 cc. de distillat.

Dans le cas où la réaction de Legal est très intense on peut supprimer la deuxième distillation en milieu acide.

La première distillation est suivie d'une redistillation en milieu alcalin comme plus haut.

Deuxième temps. — Dosage iodométrique. — Dans une fiole conique on ajoute au distillat 25 cc. d'iode N/10 et 100 cc. de soude pure à 10 %, on bouche la fiole, on l'agite vivement et on abandonne au repos.

Lorsque la réaction est terminée, on ajoute une quantité d'acide sulfurique au cinquième, suffisante pour neutraliser la soude et donner au milieu une réaction légèrement acide. Un essai préalable indique la quantité d'acide sulfurique nécessaire pour neutraliser 10 cc. de soude à 10 %; elle est en général de 3 à 5 cc.

On dose l'excès d'iode en présence d'empois d'amidon au moyen d'une solution d'hyposulfite de soude N/10 équivalente à la solution d'iode. 1 cc. d'iode N/10 correspond à 0 mgr. 968 d'acétone; si *n* représente le nombre de cc. de la solution d'hyposulfite de soude employés, la quantité d'acétone contenue dans la prise d'essai sera en milligrammes :

$$(25 - n)\ 0{,}968$$

On rapporte au litre d'urine.

Remarques. — Pour éviter l'altération de la solution d'hyposulfite de soude sous la double action de la lumière et du gaz carbonique de l'air, on doit la conserver en petits flacons jaunes bouchés à l'émeri et l'additionner de 0 gr. 10 de soude pure par litre (Bruhns) et de 0 gr.. 01 de HgI^2 (Kolthoff).

L'empois d'amidon est préparé à partir d'amidon soluble obtenu d'après la technique de Leulier. On utilise une solution d'amidon soluble à 2 gr. par litre additionnée de 1 centigramme d'iodure mercurique.

MODIFICATIONS APPORTÉES A LA MÉTHODE IODOMÉTRIQUE.

Cette méthode présente certains inconvénients :

par les trois distillations qu'elle exige, elle est longue et laborieuse,

par les quantités relativement élevées d'urine qu'elle exige, elle ne peut être appliquée au dosage de l'acétone dans les liquides biologiques ou pathologiques,

enfin, elle manquerait de sensibilité pour certains auteurs.

Pour la rendre plus rapide :

EMBDEN et SCHMITZ ne font que deux distillations :

La première en présence d'acide acétique qui retient les phénols et une partie de l'ammoniaque, la deuxième en présence d'acide sulfurique pour fixer l'ammoniaque.

LAX, par un dispositif ingénieux réalise les deux distillations en même temps.

Pour l'appliquer aux liquides biologiques :

LAX réduit à 2 cc. sa prise d'essai, LUBLIN puis ENGFELDT simplifient le mode opératoire et utilisent des solutions d'iode et d'hyposulfite N/100. Nous indiquerons plus loin comment par ces modifications, en particulier celles de LUBLIN et ENGFELDT, la méthode iodométrique peut être appliquée au dosage de l'acétone dans le sang.

Pour les rendre plus sûres :

En évitant les causes d'erreurs qui d'après MARRIOTT sont inhérentes au dosage iodométrique quand il s'applique à des solutions renfermant très peu d'acétone, cet auteur propose de traiter par le réactif de NESSLER ou celui de SCOTT-WILSON le liquide obtenu après distillation. L'intensité du précipité formé est dosée néphélémétriquement. Nous signalerons les modifications de LAX, ENGFELDT et LUBLIN.

α) Méthode de Lax.

La méthode de Lax est intéressante à retenir en raison de la rapidité de son exécution et de la faible prise d'essai qu'elle exige : 2 cc. d'urine.

Toutefois l'exactitude des résultats ne s'observe que pour des teneurs d'acétone voisines de 1 ‰.

Elle présente l'inconvénient de toutes les microméthodes ou semi-microméthodes, celui de multiplier par un coefficient élevé l'erreur commise sur la prise d'essai.

Technique. — On prend trois ballons de 100 cc. A, B et C que l'on relie l'un à l'autre par des tubes de verre traversant des bouchons de caoutchouc à deux trous, de telle sorte que le distillat du premier A passe dans le second B puis par nouvelle distillation dans le troisième C.

Le ballon A reçoit 2 cc. d'urine, 25 cc. d'eau distillée et III gouttes d'acide acétique concentré (80 %).

Dans le ballon B réuni au ballon A comme on l'a dit, on place 1 à 2 cc. d'eau distillée et II gouttes d'HCl concentré.

Le ballon C dont la contenance n'est que de 75 cc. reçoit 30 cc. d'eau distillée. Le tube de verre qui le relie au ballon B plonge dans cette eau par son extrémité effilée. Le ballon C est placé dans un mélange de glace et de sel donnant environ une température de —4°.

L'appareil étant ainsi disposé, on opère la distillation en chauffant A de telle manière que l'ébullition soit obtenue en 70 ou 80 secondes. On maintient l'ébullition 4 minutes.

Les vapeurs produites en A passent en B puis en C. On admet que l'ébullition ainsi conduite entraîne toute l'acétone et que les réactifs placés dans chaque ballon fixent les corps susceptibles d'entraîner des causes d'erreurs.

La distillation arrêtée, on ajoute dans le ballon C 10 cc.

d'iode N/20, 1 cc. à 1 cc. 5 de lessive de soude au tiers exempte de nitrites.

L'iodoforme se précipite. Lax admet que la précipitation est totale au bout de trois minutes. On acidifie avec 1 cc. d'HCl concentré. L'iode non combiné est titré avec une solution d'hyposulfite de soude N/20 en présence d'empois d'amidon.

1 cc. d'iode N/20 correspond à 0 mmgr. 4835 d'acétone.

β) Technique de Engfeldt.

Elle s'applique à une prise d'essai de 1 cc. d'urine.

La défécation est réalisée en présence de 2 cc. de NaCl à 3 % et de 2 cc. de NH^3 à 5 %, par 3 cc. de sous-acétate de plomb préparé suivant la Pharmacopée des Etats-Unis. On complète à 100. Sur 50 cc. du filtrat additionnés de V gouttes d'acide acétique concentré, de talc et de 60 cc. d'eau, on fait la distillation habituelle de 10 minutes. On recueille le distillat dans 25 cc. d'eau additionnés de 5 cc. de lessive de soude à 25 % et de 10 à 20 cc. de solution d'iode N/100.

Engfeldt recommande pour éviter les retours de liquides au cours de la distillation, de ne pas faire plonger dans la liqueur alcaline d'iode le tube adducteur du distillat.

Le titrage iodométrique se fait suivant la méthode habituelle.

Nous étudierons à propos du dosage dans le sang la méthode de Lublin.

b) Application de la méthode iodométrique au dosage de l'acétone dans le sang.

Le dosage iodométrique de l'acétone peut s'appliquer au sang après défécation.

Défécation. — Plusieurs méthodes ont été proposées ou

employées. Marriott utilise l'hydrate de fer colloïdal et le sous-acétate de plomb; mais la préparation de l'hydrate de fer colloïdal est longue. Au surplus, une petite quantité d'acétone pouvant être absorbée par l'hydrate de fer, cette technique est peu recommandable.

Lüblin ayant observé que la présence du glucose n'entraîne des erreurs dans le dosage iodométrique que si son taux est supérieur à 4 gr. % estime qu'on n'a pas à l'éliminer. Il suffit de débarrasser le sang des albumines et la méthode de Folin-Wu au tungstate de soude et à l'acide sulfurique N/2/3 lui paraît la meilleure.

Après cette défécation on effectue un micro dosage suivant les techniques de Lublin ou d'Engfeldt.

Technique de Lublin.

On prélève par piqûre du doigt 0 cc. 2 de sang. Après la défécation par la méthode de Folin-Wu on obtient un volume total de 1 cc. 6.

On sépare par centrifugation le coagulum albumineux. On prélève un volume *a* de liquide limpide correspondant à *m* centimètres cubes de sang.

Le volume *a* est placé dans un microkjeldahl après addition de 25 cc. d'eau et de 1 cc. d'une solution à 10 % d'acide acétique.

On distille. Le distillat est recueilli dans une fiole conique de 200 cc. contenant 40 cc. d'eau, 10 cc. d'iode N/100 et 5 cc. de lessive de soude à 25 %. On termine comme dans le cas de l'urine.

Technique d'Engfeldt.

Elle est comparable à celle de Lublin, mais elle exige 2 cc. 5 de sang et nécessite une ponction veineuse.

DOSAGE DE L'ACÉTONE PAR SES COMBINAISONS MERCURIELLES

L'acétone donne avec le mercure des combinaisons variées dont la constitution n'est pas, pour la plupart, définie. Cependant, deux de ces combinaisons insolubles bien étudiées ont été retenues pour servir au dosage de l'acétone :

a) Celle qui se forme avec le réactif de NESSLER (BOUGAULT et GROS).

b) Celle que donne le sulfate mercurique (DENIGES, van SLYKE).

Dans les deux cas on détermine le poids du précipité obtenu d'où l'on déduit la quantité d'acétone correspondante.

Nous avons utilisé ces méthodes pour le dosage de l'acétone dans l'urine et dans le sang.

Nous en exposerons la technique.

a) DOSAGE DE L'ACÉTONE PAR LE RÉACTIF DE NESSLER (MÉTHODE DE GROS).

Principe. — GROS a appliqué au dosage de l'acétone sa précipitation par le réactif de NESSLER signalée par BOUGAULT et GROS.

Au contact de l'acétone, le chloroiodomercurate alcalin donne un précipité jaune qui contient 3,94 % d'acétone.

La précipitation du complexe mercuriel est rapide et totale à chaud. Son insolubilité dans l'eau, l'alcool, l'éther permet sa purification.

α Application au dosage de l'acétone dans l'urine

Technique. — La méthode exige les réactifs suivants :

1° Réactif de NESSLER préparé comme suit :

Solution A :

Bichlorure de mercure		13 gr. 55
Iodure de potassium		36 gr.
Eau distillée	q. s. p.	1.000 cc.

Solution B :

Soude pure		540 gr.
Eau distillée	q. s. p.	1.000 cc.

Au moment de l'emploi, on mélange 2 volumes de A. et 1 volume de B.

2° Extrait de Saturne du codex français.

3° Acide sulfurique au 1/10.

Le matériel nécessaire comprend :

a) une pipette-laboratoire à absorption par le vide avec ou sans réfrigérant.

b) Des filtres Schott Iéna 1G4 ou 2G4 qui permettront la pesée du précipité après lavage et dessication.

La pipette est adaptée à une fiole conique de 250 cc. dans laquelle on introduit 5 cc. de l'urine déféquée. On porte à l'ébullition au bain-marie.

L'acétone distille immédiatement. Il se forme un précipité jaune vif qui se dépose dans la boule. On agite de temps en temps.

Selon l'importance du précipité obtenu dans la boule au cours de la distillation, on se limite à la quantité d'urine déjà ajoutée ou on en introduit des quantités plus grandes et mesurées. Cela évite un dosage préliminaire.

Au bout d'un quart d'heure, on retire l'appareil du bain-marie, on refroidit la boule sous l'eau courante, au début avec précaution et en prenant soin de ne pas laisser couler de l'eau le long des parois de la fiole pour éviter un retour possible du liquide de la boule dans l'Erlenmeyer. Lorsque la boule est bien refroidie, on porte à nouveau au bain-marie bouillant pendant un quart d'heure. On re-

froidit encore une fois sous l'eau courante. Le précipité est recueilli par entraînement à l'eau sur un creuset filtre en verre d'Iéna 1G4 ou 2G4 taré et monté sur une fiole à filtration par le vide. On le lave à l'eau distillée jusqu'à cessation de trouble des eaux de lavage par le nitrate d'argent. On lave à l'alcool et à l'éther. On porte à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant.

Soit p gr. le poids de précipité obtenu.

La quantité d'acétone et d'acide diacétique que contenait la prise d'essai exprimée en acétone est :

$$p \times 0{,}0325 \text{ gr.}$$

β) **Application du dosage de l'acétone dans le sang**

La méthode est applicable au dosage de l'acétone dans le sang.

On utilise le filtrat de la défécation du sérum ou du sang total par l'acide trichloracétique à 20 % suivant la technique de Mooc.

Note. — Cette méthode comme la méthode iodométrique donne le bloc acétone et acide diacétique.

Elle nous a donné, comparée à la méthode iodométrique et à la méthode pondérale de van Slyke des résultats satisfaisants. Cependant, nous n'avons pu l'adopter d'une façon habituelle pour nos dosages en raison de l'impossibilité d'effectuer par elle le dosage de l'acide β-hydroxybutyrique.

b) Dosage de l'acétone par le sulfate mercurique.

La combinaison mercurielle insoluble que donne l'acétone en présence du sulfate mercurique a été utilisée, particulièrement par van Slyke, pour doser les corps cétoniques dans l'urine, les liquides biologiques et les tissus.

C'est cette méthode que nous avons appliquée à nos recherches.

Nous allons exposer la technique des auteurs en la faisant suivre des observations que sa pratique nous a suggérées et des légères modifications qui peuvent y être apportées.

Principe. — En présence de sulfate mercurique et d'acide sulfurique, l'acétone donne à l'ébullition un complexe jaune insoluble.

Deniges, qui a le premier signalé cette propriété de l'acétone, attribue au complexe formé la composition :

$$(2SO^4Hg, 3HgO)^4, 5\ C^3H^6O$$

van Slyke, dans des conditions expérimentales un peu différentes adopte la formule

$$3SO^4Hg, 5HgO, 2C^3H^6O$$

Ces différences de composition montrent que la combinaison de l'acétone avec le sulfate mercurique n'est définie que par les conditions de la réaction; mais le précipité obtenu dans des conditions définies a une composition constante. Son insolubilité dans l'eau, l'alcool, l'éther permet sa séparation et son lavage. Sa fixité jusqu'à une température voisine de 105° permet sa dessication et sa pesée.

La formation du complexe est indépendante de la concentration de l'acétone dans les liquides.

La précipitation s'effectuant à l'ébullition, on dose à la fois l'acétone et l'acide diacétique en présence.

La technique de van Slyke est la suivante :

Dosage de l'acétone et de l'acide diacétique par la méthode de van Slyke

La méthode comporte deux modalités; elle peut être pondérale ou volumétrique :

Pondérale par la pesée du complexe formé,

Volumétrique par le dosage volumétrique du mercure contenu dans le précipité.

α) *Application à l'urine*

I) Méthode pondérale.

Solutions nécessaires :

1° Solution de sulfate de cuivre pur à 200 gr. par litre.

2° Lait de chaux à 10 %.

3° Acide sulfurique à 50 %. La concentration de l'acide doit être vérifiée et ajustée au besoin par titrage acidimétrique à une concentration de 17, 4 N.

4° Solution de sulfate de mercure à 10 % préparée par dissolution de 73 grammes d'oxyde mercurique dans un litre d'acide sulfurique de concentration 4 N.

Matériel. — Cette méthode a l'avantage de ne demander aucun appareil spécial et de pouvoir être faite avec le matériel ordinaire d'un laboratoire. Elle nécessite l'emploi de :

Fioles coniques de 500 cc.;

Fioles coniques à tubulure latérale pour la filtration par le vide;

Réfrigérants ascendants;

Filtres en verre poreux d'Iéna Schott 2G4;

Pipettes et ballons jaugés.

Technique.

La méthode comprend trois opérations successives :

1° La défécation;

2° La précipitation du complexe mercuriel;

3° La séparation, le lavage, la dessication, la pesée du complexe.

1° *Défécation.*

Elle repose sur l'entraînement du glucose et d'autres substances qui pourraient perturber le dosage par addition de sulfate de cuivre et de lait de chaux suivant la méthode de SALKOWSKI.

« On place 25 cc. d'urine dans un ballon jaugé de 250 cc. On ajoute 50 cc. de solution de SO^4Cu à 20 %. On agite. On verse par petites portions 50 cc. de lait de chaux à 10 %. On essaie la réaction au tournesol. Si le mélange n'est pas alcalin, on continue les additions de chaux. On s'arrête lorsqu'une alcalinité franche est obtenue (pH 9 à la phtaléine du phénol), décelée d'ailleurs par la teinte bleu-franc qui succède dans le mélange aux teintes bleu-verdâtre antérieures.

On laisse reposer au minimum 30 minutes pour donner au glucose le temps de se précipiter. La précipitation est complète pour une concentration de glucose inférieure à 80 ‰. Si l'urine en contient davantage on la ramène par dilution à une concentration moindre.

On complète à 250 cc. On vérifie que le filtrat ne contient plus de glucose par essai à la liqueur de FEHLING. En présence de glucose, on a un précipité jaune d'oxyde cuivreux facilement décelable malgré la formation constante d'un léger précipité de sels de chaux.

2° *Précipitation du complexe mercuriel.*

Dans une fiole conique de 500 cc. on place 25 cc. de filtrat qui correspondent à 2 cc. 5 d'urine.

On ajoute successivement :

10 cc. SO^4H^2 à 50 %,
35 cc. de sulfate mercurique,
100 cc. d'eau;

ou bien 145 cc. de réactif unique formé par le mélange

SO^4H^2 à 50 %,	1 partie
SO^4Hg,	3 parties 5
Eau	10 parties

Le flacon est relié à un réfrigérant à reflux ayant un tube de condensation vertical de 8 à 10 mm. de diamètre et on chauffe jusqu'à ébullition. La durée d'ébullition doit être comprise entre 30 minutes et 45 minutes. La précipitation de l'acétone n'est pas totale avant 30 minutes et en laissant bouillir plus de 45 minutes, on risque de faire une erreur par excès à la suite d'une décomposition partielle possible de l'acide β-hydroxybutyrique.

On obtient en présence d'acétone un précipité blanc crème insoluble dans l'eau et l'acide sulfurique.

3° *Séparation, lavage.*

On filtre en s'aidant de la trompe à vide sur un creuset en verre poreux d'Iéna séché et taré. Le précipité est lavé avec 200 cc. d'eau distillée froide, puis avec de l'alcool et de l'éther. On porte à l'étuve à 105°.

On peut laisser d'après van Slyke le creuset se refroidir à l'air de la pièce; l'emploi d'un exsiccateur serait inutile et même nuisible.

On pèse le creuset, la différence entre les deux pesées donne le poids du précipité acétone-mercure contenu dans la prise d'essai.

On peut recueillir plusieurs précipités, l'un au-dessus de l'autre sans nettoyer et tarer le creuset à nouveau.

Pour le calcul van Slyke admet que son précipité contient au plus 5 % d'acétone. Donc 1 mgr. d'acétone correspond à 20 mgr. du précipité acétone-mercure.

II. Méthode volumétrique.

Principe. — On dissout le complexe recueilli sur le filtre dans HCl. On dose le mercure par la méthode classique de Personne.

A la solution mercurielle, on ajoute un excès de solution de KI. On dose l'excès de KI restant par une solution titrée de $HgCl^2$ équivalente à la solution d'iodure.

Solutions nécessaires.

Acide chlorhydrique normal,
Solution d'acétate de soude 3 M,
Solution de KI 0, 2 N,
Solution de $HgCl^2$ 0,05 N, telle que 1 cc. de cette solution correspond à 1 cc. de la solution de KI 0,2 N, suivant la réaction.

$$HgCl^2 + 4\ KI \rightarrow K^2HgI^4 + 2\ KCl$$

Cette solution de $HgCl^2$ sera titrée par précipitation par H^2S et pesée du sulfure de mercure obtenu. 25 cc. de solution de $HgCl^2$ 0,05 N donnent 0 gr 2908 de HgS.

Mode opératoire. — Le précipité obtenu comme dans la méthode pondérale, recueilli sur filtre Schott est lavé avec aussi peu d'eau que possible, puis dissout par 15 cc. d'HCl N ou un volume supérieur s'il est nécessaire.

Le précipité se dissout rapidement, on lave le filtre à l'eau.

Solution chlorhydrique du précipité et eaux de lavage réunies sont additionnées d'un excès d'acétate de soude 3 M (6 à 7 cc. pour 15 cc. d'HCl employés) afin de diminuer l'acidité de la solution.

On verse dans la solution mercurielle avec une burette, un excès de la solution titrée d'iodure 0, 2 N jusqu'à redissolution du précipité rouge de HgI^4 formé. S'il n'y a pas eu formation du précipité, il faut ajouter au minimum 5 cc. de solution de KI, N/5. On note le volume de solution de KI ajouté.

L'excès de KI est titré par affusions successives de la solution de sublimé jusqu'à obtention d'un précipité rouge permanent d'HgI^2.

On dose ainsi l'excès de KI.

De la quantité d'iodure employée pour transformer le mercure en sel double soluble K^2HgI^4, on déduit la quantité de mercure de la combinaison mercurielle et indirectement l'acétone.

Calcul. — Van Slyke a déterminé que le complexe acétone-sulfate mercurique contient en moyenne 76 gr. 9 pour 100 de mercure. Chaque cc. de la solution de KI, N/5, qui équivaut à 10 milligrammes de mercure, correspond à 13 milligrammes du précipité acétone-sulfate mercurique.

Le titrage volumétrique sans être aussi exact que la pesée, conviendrait cependant d'après van Slyke pour les quantités très petites.

β) *Application au sang*

Van Slyke, en collaboration avec Fitz, a appliqué cette méthode au dosage de l'acétone et de l'acide diacétique dans le sang.

Le déféquant seul est différent.

Van Slyke et Fitz, après avoir essayé la défécation à l'hydrate de fer colloïdal, l'abandonnent en raison de l'adsorption de l'acétone sur le précipité formé. Ces auteurs préconisent alors la défécation par le sulfate mercurique lui-même, qui précipite complètement les albumines sans entraîner d'acétone.

Technique. — 10 cc. de sang total sont dilués avec environ 100 cc. d'eau dans un ballon jaugé de 250 cc. On ajoute 20 cc. de sulfate acide mercurique à 10 %. On agite jusqu'à la coagulation complète des protéines. On dilue avec de l'eau jusqu'à 250 cc. On filtre sur un filtre à plis, après un repos d'au moins 10 minutes. Si les premières gouttes du filtrat sont troubles, elles sont repassées sur le filtre. Le filtrat a une légère teinte rose, mais la subs-

tance responsable de cette coloration ne donne pas de précipité avec le sulfate mercurique à l'ébullition et ne gêne à aucun moment la détermination de l'acétone.

La technique est la même pour le sérum ou le plasma : van Slyke et Fitz prennent 8 cc. de plasma ou sérum, ajoutent 16 cc. de sulfate mercurique et complètent à 200 cc.

Pour la suite du dosage 125 cc. du filtrat sont traités comme les 25 cc. du filtrat obtenu après défécation de l'urine et additionnés de 100 cc. d'eau.

Les méthodes que nous venons d'exposer dosent à la fois l'acétone préformée et l'acide diacétique. Comme l'acide diacétique et l'acide β-hydroxybutyrique sont les agents de l'acidose diabétique et du coma, il était nécessaire de posséder une méthode de détermination pour chacun des corps cétoniques. De nombreuses solutions ont été proposées. Nous exposerons les méthodes permettant de doser séparément chacun de ces corps, acétone, acide diacétique et acide β-hydroxybutyrique.

B) DOSAGE DE L'ACÉTONE PRÉFORMÉE

En raison de l'instabilité chimique de l'acide diacétique et de la facilité avec laquelle il se transforme en acétone, son dosage, quelle que soit la méthode employée, doit être réalisé sur tous les liquides biologiques (urine, sang, ...), dès qu'ils sont recueillis.

La séparation de l'acétone et de l'acide diacétique peut être réalisée :

Soit par des procédés physiques, utilisant la différence de tension de vapeur des deux corps,

Soit par la voie chimique qui utilise un réactif détruisant l'acide diacétique seul.

Folin d'une part, Shaffer de l'autre, séparent l'acétone de l'acide diacétique par entraînement de l'acétone.

1° Méthode de Folin.

Folin commence par libérer l'acétone de sa solution dans l'eau ou tout autre liquide biologique, en saturant ce liquide de NaCl. Il isole l'acétone de ses combinaisons par addition d'acides fixes, acide oxalique et phosphorique. Enfin il entraîne par un fort courant d'air l'acétone libérée de ses combinaisons et de sa solution : elle sera recueillie dans une solution alcaline d'iode.

A une prise d'essai de 20 à 25 cc. d'urine, on ajoute 0 gr. 20 à 0 gr. 30 d'acide oxalique, quelques gouttes d'acide phosphorique à 10 %, puis 8 à 10 gr. de chlorure de sodium. On relie à un flacon laveur contenant 150 cc. d'eau, 10 cc. de solution de KOH à 40 % et un excès connu de solution titrée d'iode. On aspire à la trompe et on laisse passer le courant d'air 20 minutes. L'acétone entraînée se transforme en iodoforme. On continue comme dans le dosage par iodométrie.

2° Méthodes de Shaffer, de Embden et Schliep.

Ces auteurs séparent l'acétone de l'acide diacétique par distillation dans le vide à une température inférieure à 34°. L'acétone seule distille.

Deux dosages, l'un avant entraînement, l'autre après, donnent, le premier le bloc acétone acide diacétique, le second l'acide diacétique seul. Par différence, on déduit la teneur en acétone.

3° Méthode chimique de Engfeldt.

Engfeldt utilise la propriété que possède le permanganate en milieu acétique d'oxyder profondément l'acide diacétique sans modifier l'acétone. Par distillation, on sépare l'acétone préformée qui seule a résisté à l'oxydation permanganique.

C) DOSAGE DE L'ACIDE DIACÉTIQUE

On n'a pu réaliser encore le dosage direct de l'acide diacétique. On l'obtient indirectement par différence entre deux dosages : l'un, du bloc acétone-acide diacétique, l'autre de l'acétone seule, par une des méthodes que nous venons d'énoncer.

Cependant récemment Coquoin et Lupu ont proposé une nouvelle méthode de dosage de l'acide acétylacétique dans les liquides de l'organisme.

Méthode de Coquoin et Lupu.

Elle est basée sur la condensation de l'acide diacétique avec la résorcine en présence de HCl pour donner de la β-méthylombelliférone. Ce corps présente en lumière ultra-violette une fluorescence qui permet le dosage par comparaison directe ou par spectrophotométrie. Cette réaction serait spécifique.

D) DOSAGE DE L'ACIDE β-HYDROXYBUTYRIQUE

Si aucune des propriétés de l'acide β-hydroxybutyrique ne se prête à sa recherche qualitative dans un milieu complexe, il est possible de le doser grâce à ses propriétés optiques ou chimiques.

Les méthodes de dosage utilisent :

soit ses propriétés optiques : méthode polarimétrique,

soit ses propriétés chimiques :

Formation d'acide crotonique : méthode par déshydratation,

Formation d'acétone : méthode par oxydation.

Nous examinerons les méthodes basées sur chacune de ses propriétés.

1° Dosage polarimétrique.

Les chimistes ont depuis longtemps essayé de doser par voie optique l'acide β-hydroxybutyrique des liquides biologiques après l'avoir isolé.

Kulz (1884), Stadelmann (1883), Minkoswski (1884) avaient opéré sur de l'acide isolé des urines. Après un certain nombre de recherches de Kulz, Wolpe, Magnus-Lévy, Bergell, Geelmuyden et Black, Embden et Schmitz, on arrive aux deux techniques suivantes :

a) Technique de Bergell. — 100 cc. d'urine portés à une réaction faiblement alcaline sont évaporés au bain-marie à consistance sirupeuse. Le résidu est après refroidissement traité par de l'acide phosphorique sirupeux sous réfrigération. On mélange avec 20 à 30 gr. de SO^4 Cu calciné et finement pulvérisé et avec 20 à 25 gr. de sable fin. On obtient une poudre sèche, que l'on épuise dans une cartouche de Soxhlet pendant une heure avec de l'éther. L'éther est distillé; le résidu dissout dans 20 cc. d'eau, décoloré avec très peu de noir animal est examiné au polarimètre :

$$\alpha D = -24°, 12$$ d'après Magnus-Lévy.

b) Technique d'Embden et Schmitz. — Légère modification de la technique de Bergell.

100 cc. d'urine sont évaporés avec 90 gr. de sulfate d'ammoniaque et 5 cc. d'acide sulfurique à 25 %. On ajoute du plâtre et du sulfate de cuivre desséché. On extrait au Soxhlet. On continue comme plus haut.

Ohlsson remplace l'éther par l'acétate d'éthyle. Les résultats obtenus sont médiocres.

2° Dosage par transformation en acide crotonique

Méthode de Darmstaedter (1903). — Elle utilise la propriété qu'a l'acide β-hydroxybutyrique de se transfor-

mer en acide α-crotonique par action de l'acide sulfurique concentré :

$$CH^3\text{-}CHOH\text{-}CH^2\text{-}COOH \rightarrow H^2O + CH^3\text{-}CH = CH\text{-}COOH$$

On détermine l'acide non saturé ainsi produit par un titrage après distillation ou mieux après entraînement par la vapeur d'eau.

Technique. — 100 centimètres cubes d'urine sont faiblement alcalinisés avec du carbonate de soude et chauffés presque jusqu'à siccité. On remplace l'eau évaporée par 150 à 200 cc. d'une solution de H^2SO^4 à 50-55 %. On distille cette solution pendant deux heures à deux heures trente. On ajoute de l'eau goutte à goutte dans le ballon au cours de la distillation. On recueille finalement 300 à 350 cc. de distillat. Le distillat est épuisé par l'éther à deux reprises. On évapore le mélange des solutions éthérées et le résidu de cette évaporation est chauffé au bain d'huile à 160° pour éliminer les acides gras volatils.

On dissout le résidu dans une petite quantité d'eau, on filtre et on titre en présence de phtaléine avec une solution de soude N/10.

1 cc. de lessive de soude N/10 correspond à 0 gr. 0086 d'acide crotonique.

La quantité d'acide crotonique par litre sera, si on a employé *n* cc. de soude N/10 pour la prise d'essai de 100 cc.

$$n \times 0{,}086 \text{ gr. } ‰$$

Cette quantité multipliée par 1, 21 donne la quantité d'acide β-hydroxybutyrique par litre d'urine.

Pribram (1911-1912) a étudié et modifié cette méthode. Elle est actuellement abandonnée en raison du peu de précision qu'elle donne.

3° Dosage par transformation en acétone

Le dosage de l'acide β-hydroxybutyrique actuellement utilisé repose sur une réaction indiquée par MINKOWSKI qui montra, en 1884, que l'oxydation de cet acide par le mélange sulfochromique donne de l'acide carbonique et de l'acétone.

Le dosage se ramène à une détermination d'acétone.

Mais la réaction est pratiquement moins simple qu'elle le paraît : elle est lente (3 à 4 heures), elle n'est pas quantitative (EMBDEN et SCHMITZ) ; le rendement est inférieur de 5 à 10 % au rendement théorique (SHAFFER et MARRIOTT), aussi de nombreux auteurs ont-ils essayé d'améliorer la réaction et de rechercher les conditions expérimentales susceptibles de donner à la méthode toute la précision nécessaire.

FOLIN (1908), SHAFFER et MARRIOTT (1913), SHAFFER et HUBBARD (1926) montrèrent que la rapidité de l'oxydation est en relation avec l'acidité et la proportion de bichromate. HUBBARD préconise une méthode difficile à réaliser par les distillations qu'elle exige, mais qui prépare la méthode de van SLYKE.

L'acétone obtenue par oxydation chromique après séparation de l'acétone et de l'acide diacétique préexistants peut être dosée par les méthodes connues, iodométrique (méthode de ENGFELDT) ou par formation du complexe mercuriel (méthode de van SLYKE).

a) APPLICATION A L'URINE :

α) Méthode de Van Slyke.

La modification apportée par van SLYKE réside dans la réduction des deux temps (oxydation et précipitation du complexe mercuriel) en un seul.

Il évite la séparation par distillation de l'acétone formée.

Réactifs. — Outre les réactifs déjà indiqués pour le dosage de l'acétone, on emploie :

Une solution de bichromate de potassium à 5 %.

Mode opératoire. — La méthode s'applique sur l'urine déféquée au sulfate de cuivre et à la chaux, puis débarrassée de l'acétone et de l'acide diacétique par une ébullition de 10 minutes.

On prélève dans un Erlenmeyer 25 cc. du filtrat, on ajoute 100 cc. d'eau, 2 cc. d'acide sulfurique à 50 %. On fait bouillir 10 minutes dans un vase ouvert.

On mesure ensuite dans une éprouvette après refroidissement le volume de la solution restant dans l'Erlenmeyer; l'éprouvette est lavée avec assez d'eau pour remplacer celle qui a disparu pendant l'ébullition et ramener au volume de 127 cc. On ajoute 8 cc. d'H^2SO^4 à 50 % et 35 cc. de sulfate mercurique.

Le vase est placé sous le réfrigérant. Lorsque l'ébullition est commencée, on ajoute par le réfrigérant 5 cc. de $K^2Cr^2O^7$ à 5 %, dilués avec 45 cc. d'eau. On continue l'ébullition 1 h. 30.

Il se forme un précipité jaune de complexe acétone-chromate-sulfate mercurique.

Il est recueilli, lavé, desséché et pesé comme pour l'acétone seule.

L'oxydation de l'acide β-hydroxybutyrique donne dans ces conditions une quantité d'acétone correspondant à 8 mgr. 45 de précipité pour 1 mgr. d'acide β-hydroxybutyrique.

Si p est le poids du précipité obtenu $\frac{p}{8,45}$ mgr. exprime la quantité d'acide β-hydroxybutyrique contenu dans la prise d'essai.

β) **Méthode d'Engfeldt.**

Après la première distillation de 10 minutes après laquelle l'acétone a été éliminée et dosée iodométriquement, le contenu du vase où a eu lieu l'ébullition et de nouveau chauffé à l'ébullition. On introduit alors 15 cc. d'une solution sulfochromique préparé comme suit :

2 grammes de chromate de K pur sont dissous dans un mélange de 20 cc. d'acide sulfurique concentré pur et d'eau en quantité suffisante pour diluer à 100 cc. On chauffe 5 minutes à l'ébullition, on refroidit et on ramène au volume primitif avec de l'eau distillée.

Après addition du mélange chromique, l'ébullition s'arrête. Dès l'instant où elle reprend on fait pénétrer doucement de l'eau par le robinet de l'entonnoir à décantation afin de maintenir durant tout le temps de l'ébullition un volume constant de 60 cc., pas plus.

On marque le niveau sur la paroi du ballon. On dose le distillat comme pour le premier dosage d'acétone.

1 cc. d'iode N/100 correspond à 0 mgr. 3 d'acide β-hydroxybutyrique.

λ) **Méthode de Lublin.**

Elle est analogue à la précédente. Après la première distillation portant sur l'urine (ou sur le filtrat de sang désalbuminé), on fait aussitôt l'oxydation de l'acide β-hydroxybutyrique et la distillation de l'acétone formée.

Sans arrêter la marche de l'opération, avec un simple changement du ballon récepteur remplacé par un nouveau vase contenant 40 cc. d'eau, 15 cc. d'iode N/100 et 5 cc. de NaOH à 25 %, on ajoute par un entonnoir à robinet 20 cc. d'un mélange bichromate de K, acide sulfurique. Le mélange est versé goutte à goutte en 10 minutes.

On termine par un dosage iodométrique de l'acétone distillée.

b) Dosage de l'acide β-hydroxybutyrique dans le sang.

Méthode de van Slyke. — La méthode de van Slyke doit subir quelques modifications lorsqu'on veut l'appliquer au sang. Il est nécessaire de remplacer le sulfate de cuivre et la chaux par un déféquant plus actif. Van Slyke propose le sulfate mercurique.

Technique. — Défécation : elle est réalisée par le sulfate acide mercurique. Elle porte sur 10 cc. de sang total ou 8 cc. de plasma. Sa technique est identique à celle que l'on applique au dosage de l'acétone décrit plus haut.

Il ne faut pas diluer le sang de plus de 10 fois son volume avant l'addition du réactif précipitant. La coagulation des protéines serait considérablement ralentie et la désalbumination insuffisante. Il est donc important de ne compléter à 250 qu'après la coagulation.

La technique est la même pour le plasma ou le sérum, 8 cc. sont déféqués dans un ballon de 200 cc. avec 15 cc. de sulfate mercurique.

La détermination des corps cétoniques se fait sur le filtrat.

On prend 125 cc. de ce filtrat limpide (équivalent à 5 cc. de sang) sur lesquels on opère comme suit :

On ajoute 10 cc. d'acide sulfurique à 50 % et 35 cc. de réactif précipitant comme il a été fait pour l'urine. On obtient ainsi après ébullition de 40 minutes le précipité correspondant à l'acétone préformée et à l'acide diacétique. On filtre et c'est dans une portion aliquote de ce filtrat, que l'acide β-hydroxybutyrique doit être déterminé. En effet, on ne peut procéder à l'ébullition préalable pour chasser l'acétone préformée. Elle précipiterait à l'ébullition en présence de l'excès de sulfate mercurique déféquant.

On prélève 160 cc. du filtrat correspondant à

$$\frac{160}{170} \times 5 \text{ cc. de sang.}$$

On chauffe à l'ébullition sous réfrigérant à reflux et on continue l'ébullition 1 h. 30 après addition de 5 cc. de bichromate de potasse à 10 % dilués avec 45 cc. d'eau.

Le reste de la détermination se fait comme pour l'urine.

c) Dosage de l'acide β-hydroxybutyrique dans les tissus.

Van Slyke ne s'est pas occupé de l'application de sa méthode au dosage de l'acide β-hydroxybutyrique dans les tissus et cependant cette détermination peut être intéressante.

Il n'est pas évident *a priori* que la teneur des corps cétoniques dans les organes soit la même que dans le sang. Il y a tout lieu de penser que les corps cétoniques peuvent se fixer en quantité variable sur les organes.

Snapper et Grunbaum ont essayé d'appliquer au dosage de cet acide les méthodes établies pour les urines et le sang. Mais une difficulté se présente dans le choix du déféquant.

La défécation par le sulfate mercurique ne précipite que les albumines, elle n'élimine pas les hydrates de carbone. Cet inconvénient peu important lorsqu'il s'agit du sang, devient grave lorsqu'il s'agit de tissus et d'organes où la proportion de glycogène est peut être grande (foie, muscles, etc.). En effet, les hydrates de carbone peuvent donner par oxydation sulfochromique des substances fixant de l'iode dans la méthode volumétrique ou précipitant avec le sulfate mercurique dans la méthode pondérale.

Marriott et Sassa ont préconisé une méthode basée comme les précédentes sur l'oxydation sulfochromique de

l'acide β-hydroxybutyrique après élimination de l'acétone et de l'acide diacétique par distillation.

Pour se débarrasser à la fois des matières albumineuses et des hydrates de carbone dans les broyats d'organes, ils utilisent comme déféquant l'acétate basique de plomb et l'ammoniaque.

Ils suivent ensuite la méthode habituelle distillatoire, mais ils intercalent une nouvelle distillation pour éliminer l'acétaldéhyde formé lors de l'élimination de l'acétone.

L'acétaldéhyde troublerait en effet le dosage iodométrique.

Elle est éliminée au cours de la distillation supplémentaire par oxydation avec l'eau oxygénée.

Snapper et Grunbaum retiennent les indications de Marriott et de Sassa. Ils reconnaissent la nécessité de se débarrasser de l'acétaldéhyde mais il faut aussi éliminer, à leur avis, l'excès d'eau oxygénée qui gênerait le dosage iodométrique. Ils réalisent cette élimination par la liqueur de Fehling.

Pour la défécation, tout en reconnaissant la valeur de la technique de Marriott à l'ammoniaque et acétate basique de plomb, ils préfèrent la défécation en deux temps:

avec SO^4H^2 et phosphotungstate de Na suivant Folin;

et avec SO^4Cu et lait de chaux d'après Clausen et Hirsch-Kauffmann.

Tandis que Sassa utilise la méthode iodométrique d'Engfeldt pour le dosage terminal de l'acétone et que Marriott l'abandonne pour la méthode néphélémétrique de Scott Wilson, Snapper et Grunbaum préfèrent le dosage à l'état de complexe mercuriel.

Voici leur méthode :

Technique de Snapper et Grunbaum.

Réactifs nécessaires :

H^2SO^4 N 2/3.
Phosphotungstate de Na à 10 %.
SO^4Cu à 10 %.
Lait de chaux à 10 %.
SO^4H^2 à 95 %.
Eau oxygénée à 3 %, préparée à partir de perhydrol pur de MERCK sans agent de conservation.
Lessive de soude.
Liqueur de FEHLING.
Sel de Seignette à 346 ‰.
Solution de bichromate de K :

$Cr^2O^7K^2$	50 gr.
Eau distillée	950 cc.
H^2SO^4 à 95 %	50 cc.

Solution aqueuse d'acétone à O, 02 %.

Matériel. — Comme matériel spécial, on utilise :

L'appareil distillatoire de ENGFELDT (Ballon relié d'une part à un réfrigérant descendant, d'autre part à une ampoule à décantation à travers un bouchon de caoutchouc à deux trous).

L'appareil distillatoire de EMBDEN et BALDES constitué par un ballon relié à deux réfrigérants, l'un ascendant, l'autre descendant, à circulation d'eau séparée. L'appareil est monté avec des joints rodés ou à défaut avec des bouchons de caoutchouc.

Un tube de PELIGOT.

Mode opératoire :

50 gr. de foie ou de muscle broyé sont additionnés de 400 gr. d'eau et de 50 cc. de SO^4H^2 N 2/3 et laissés au repos plusieurs heures dans un ballon de 1 litre.

On ajoute ensuite 50 cc. de phosphotungstate de soude à 10 %. On agite. On complète à 1000 avec de l'eau. Après quelques heures de repos, on filtre. 750 cc. du filtrat incolore et débarrassés des albumines sont additionnés de 40 cc. de SO^4Cu à 10 % et de 100 cc. de lait de chaux à 10 %. On complète à 1 litre et on laisse reposer dans un Erlenmeyer pendant une demi-heure. On agite de temps en temps. A la filtration, on a un liquide clair éventuellement un peu coloré en bleu.

600 cc. de ce filtrat correspondant à 22 gr. 5 de broyat d'organes sont additionnés de 17 cc. d'H^2SO^4 à 95 % et on distille 10 minutes pour chasser l'acétone et l'acide diacétique.

Après cette distillation, on ajoute avec une ampoule à décantation au liquide bouillant et en une seule fois 50 cc. de la solution de bichromate de potassium.

On enlève la flamme un instant, puis on fait bouillir 25 minutes.

Le nouveau distillat renferme 70 % environ de l'acétone qu'aurait pu former l'acide β-hydroxybutyrique présent.

On ajoute au distillat 10 cc. de NaOH à 10 %, 20 cc. d'eau oxygénée et un peu de talc.

S'il y a très peu d'acétone, on en ajoute en même temps une quantité connue, 20 cc. d'une solution à 0.02 %, pour éviter les pertes d'acétone par une oxydation de l'acétaldéhyde au moyen de l'eau oxygénée.

Le ballon est relié au réfrigérant ascendant. On fait bouillir doucement 20 minutes. On fait alors couler dans le ballon par une ampoule à décantation 20 cc. de Fehling A + 10 cc. Fehling B + 10 cc. sel de Seignette à 346 gr. ‰. On supprime le courant d'eau du réfrigérant ascendant et on fait distiller 15 minutes.

L'appareil est séparé de l'air atmosphérique par un tube de Peligot, contenant de l'eau.

Après 15 minutes d'ébullition, le distillat est réuni au liquide de ce tube de PELIGOT et on dose l'acétone pondéralement après addition de 10 cc. d'H^2SO^4 à 50 % et de 35 cc. de sulfate acide mercurique et ébullition de 45 minutes.

III. **Recherches personnelles**

Parmi les nombreuses méthodes permettant le dosage des corps cétoniques dans les liquides biologiques, deux se partagent les préférences des chimistes et sont employées à peu près exclusivement : la méthode iodométrique et la méthode pondérale.

A) ETUDE DES DIVERSES MÉTHODES.

Toutes deux donnent des résultats voisins, sinon identiques, comme l'indiquent les résultats comparatifs du tableau ci-après. Nous avons obtenu ces résultats sur de mêmes échantillons de sang en appliquant pour la méthode pondérale les techniques de van SLYKE et de GROS; pour la méthode iodométrique, celle de ENGFELDT.

	Méthode pondérale		Méth. iodométrique
	Van SLYKE gr. °/₀₀	GROS gr. °/₀₀	ENGFELDT gr. °/₀₀
Acétone.	0,318	0,314	0,320
—	0,171	0,166	0,177
—	0,643	0,645	0,638
Ac. β-hydrox.	0,826		0,838
—	0,512		0,515
—	0,478		0,489

Nous avons préféré la méthode pondérale à la méthode volumétrique bien que la première soit d'apparence plus laborieuse et plus longue.

La méthode iodométrique emploie des réactifs particulièrement altérables (solutions d'iode, d'hyposulfite, d'empois d'amidon) qui exigent des vérifications et ajustements fréquents.

Elle se prête difficilement à des dosages en série tant par la complication et la cherté de ses appareils distillatoires que par la plus grande surveillance nécessitée par ses ébullitions de courte durée.

Ces inconvénients n'existent pas dans la méthode pondérale, celle de van Slyke en particulier.

Ici les réactifs sont faciles à préparer, sans titrage et de bonne conservation. La filtration du liquide est facilitée par l'utilisation des filtres Schott d'Iéna qui présentent une gamme variée de formes, de dimensions et de porosités. En s'aidant du vide, la filtration et le lavage d'un précipité n'exigent pas plus de 10 minutes.

La méthode de van Slyke utilisant un matériel courant, se prête très aisément à des dosages en série, que ne permet pas la méthode iodométrique. Dans la première, il est possible de surveiller comme nous l'avons réalisé, l'ébullition d'une batterie de 8 à 9 appareils à réfrigérants ascendants.

La précipitation de l'acétone à l'état de complexe mercurique très lourd, constitue un précieux avantage. Ce précipité est 20 fois plus pesant que l'acétone qu'il contient. Il est donc possible de doser par cette méthode dans les liquides biologiques, des quantités minimes de corps cétoniques.

Pour ces diverses raisons, de nombreux chimistes utilisent actuellement la méthode Van Slyke. C'est celle que nous avons suivie.

B) Méthode appliquée a l'urine.

Pour nos dosages de corps cétoniques dans l'urine, nous avons employé exactement la technique de l'auteur. Seul

le réactif précipitant était un peu modifié d'après les indications de GUILLAUMIN. Nous l'avons préparé d'après la formule suivante :

Délayer 73 gr. d'oxyde rouge de mercure dans environ 500 cc. d'eau, verser peu à peu en agitant 196 gr. d'acide sulfurique pur à 66° ; compléter à 1 litre avec de l'eau, faire dissoudre en s'aidant de la chaleur si nécessaire, et rajuster exactement à 1 litre après refroidissement. Filtrer.

La mise en pratique de cette méthode nous a montré la nécessité de certaines précautions. Nous les indiquerons ci-après, en même temps que les modifications que nous avons apportées pour simplifier l'application de la méthode au dosage des corps cétoniques du sang.

Un premier point essentiel est la nécessité d'employer de l'eau distillée neutre pour le lavage des précipités acétone-sulfate mercurique. Il nous est arrivé plusieurs fois au début de nos dosages de trouver un poids de précipité anormalement faible, très inférieur à celui qui aurait dû être trouvé. Les lavages étaient faits avec de l'eau distillée simplement dans un alambic en cuivre étamé. Cette eau, très acide, redissolvait une partie du précipité rassemblé sur le creuset. Depuis nous avons toujours effectué les lavages avec de l'eau redistillée après addition de chaux dans un appareil en Pyrex. Aucune disparition des précipités lavés n'a plus été observée.

C) MODIFICATIONS APPORTÉES DANS LE DOSAGE DES CORPS CÉTONIQUES DU SANG.

Lorsque l'on veut doser séparément l'acétone et l'acide β-hydroxybutyrique dans le sang, on ne peut employer la méthode utilisée pour ces dosages dans l'urine, en raison de la défécation préalable au sulfate mercurique préconisée par van SLYKE.

Dans les urines, le dosage de l'acide β-hydroxybutyrique

se réalise après élimination par ébullition en milieu acide de l'acétone et de l'acide diacétique. Pour le sang, cette séparation est impossible. En effet, l'excès de sulfate mercurique restant dans le filtrat après défécation se combine au cours de l'ébullition avec l'acétone préformée ou provenant de l'acide diacétique et amène sa précipitation.

Ce précipité entraîne une proportion relativement importante d'acétone comme le démontrent les quelques expériences que nous avons faites.

Nous avons recueilli le précipité ainsi formé au cours de quelques expériences de contrôle.

1° Expérience n° VI. — Chien ayant reçu une injection de 60 cc. d'acétone dilués dans 300 cc. de sérum physiologique.

	Poids du précipité obtenu à partir de 4 cc. de sang	Quantité d'acétone correspondante	
		Dans la prise d'essai	Par litre
Après ébullition de 40' lors du dosage de l'acétone.....	0 gr. 0959	0 gr. 00479	1 gr. 148
Après ébullition de 10 minutes d'une prise identique.....	0 gr. 0495	0 gr. 00247	0 gr. 625

Donc sur 4 mgr. 7 qui auraient dû être éliminés, il en reste la moitié qui viendrait s'ajouter au chiffre d'acide β-hydroxybutyrique obtenu ultérieurement. En rapportant au litre, nous voyons que pour une teneur de 1 gr. 198 d'acétone par litre, il y a précipitation de 0 gr. 625 d'acétone dans ces conditions.

2° Expérience n° VIII. — Sang contenant 6 gr. 4 d'acétone par litre. Défécation au sulfate mercurique. Prise d'essai correspondant à 1 cc.

	Précipité obtenu sur 1 cc. de sang	Acétone correspondante	
		Dans la prise d'essai	Par litre
Ebullition 40 minutes.	0 gr. 1218	0 gr. 00609	6 gr. 09
Sur prise d'essai identique, ébullition 10 minutes à l'air libre....	0 gr. 0675	0 gr. 00485	4 gr. 85

Soit 79 % d'acétone précipitée.

Donc une partie de l'acétone préformée ou provenant de l'acide diacétique s'ajoutera au précipité de l'acétone obtenue par oxydation chromique de l'acide β-hydroxybutyrique. Cette cause d'erreur n'avait certainement pas échappé à van SLYKE et, c'est la raison qui l'a entraîné à modifier la technique de sa méthode lorsqu'il a voulu l'appliquer au sang.

Nous pouvons résumer ainsi la différence des deux techniques lorsqu'il s'agit du dosage dans les urines ou dans le sang.

Urines, sur deux prises d'essai :

1° Sur l'une dosage de l'acétone et de l'acide diacétique;

2° Sur l'autre dosage de l'ac. β-hydroxybutyrique.

Sang, sur une seule prise d'essai :

1° Précipitation et séparation de l'acétone totale;

2° Précipitation de l'acétone provenant de l'acide β-hydroxybutyrique.

En dehors de la cause d'erreur due à la précipitation de l'acétone préformée par sa combinaison avec le déféquant, la technique du dosage dans le sang est longue puisque les deux précipitations doivent être réalisées l'une après l'autre, alors que pour l'urine elles peuvent être faites simultanément.

Deux moyens se présentent pour éviter l'inconvénient dû au déféquant employé, le sulfate mercurique :

a) Soit remplacer le sulfate mercurique par un autre déféquant;

b) Soit modifier la méthode en conservant la défécation au sulfate mercurique.

a) *Modification en présence du sulfate mercurique comme déféquant.*

Il nous a paru que l'on éviterait les inconvénients de la méthode de van SLYKE en effectuant les deux prises d'essai après défécation par le sel mercurique. Sur l'une, on doserait la totalité des corps cétoniques, acétone, acide diacétique, acide β-hydroxybutyrique; sur l'autre, on doserait seulement l'acétone et l'acide diacétique.

Par différence, on obtiendrait l'acide β-hydroxybutyrique.

Les essais que nous avons réalisés parallèlement avec une autre méthode nous ont montré que les résultats obtenus pour l'acide β-hydroxybutyrique étaient trop élevés, en raison de la fixation d'une certaine quantité de bichromate sur le complexe mercuriel. Nous étudierons plus loin cette fixation.

Dès lors, nous avons tenté de remplacer la défécation mercurielle par une autre.

b) *Modification de la méthode en remplaçant pour la défécation le sulfate mercurique par le phosphotungstate de sodium.*

Le déféquant remplaçant le sulfate mercurique devait :

Précipiter complètement les albumines;

Etre dépourvu d'action sur l'acétone ou les corps cétoniques;

Donner un précipité albumineux n'adsorbant pas les corps cétoniques;

Donner un précipité n'adhérant pas fortement aux parois du verre comme le fait le précipité obtenu avec le sulfate mercurique.

Nous avons envisagé successivement pour la désalbumination l'hydrate de fer colloïdal, la solution d'acide trichloracétique à 20 %, le phosphotungstate de soude.

L'hydrate de fer colloïdal est un excellent désalbuminant, mais il présente le grave inconvénient d'adsorber une grande quantité d'acide β-hydroxybutyrique. Dans nos essais, nous avons observé que la fixation pouvait s'élever jusqu'au tiers de la quantité de l'acide mis en œuvre.

L'acide trichloracétique en solution à 20 % suivant la technique de Mooc est le déféquant de choix, pour le dosage d'un certain nombre de constituants du sang.

Mais dans le cas actuel, il présente le grave inconvénient de son caractère d'acide fort, ou de la possibilité de la formation d'HCl. L'acide chlorhydrique détruirait le complexe mercuriel acétonique.

Nous avons alors tenté de déféquer le sang soit au moyen de l'acide phosphotungstique, soit par l'acétate mercurique en présence d'acétate de potasse.

Ce dernier procédé préconisé d'abord par Gauthier, puis repris et modifié par Aronssohn, permet l'élimination totale des albumines.

L'acétate de mercure seul ne donne qu'une défécation incomplète. Nous avons employé une solution d'acétate mercurique à 10 % contenant 3 % d'acétate de potasse. Le liquide obtenu après séparation de l'albumine est généralement incolore ou parfois légèrement coloré en rose. Il ne paraît pas adsorber des corps cétoniques sur le précipité.

L'usage de ce déféquant rend longue et pénible la séparation du précipité albumineux.

L'emploi de l'acétate mercurique présente en outre l'inconvénient de fournir un filtrat qui donne un léger précipité par addition du réactif mercurique. Il est nécessaire dans ce cas de filtrer avant de porter à l'ébullition pour précipiter le complexe mercuriel.

L'acide phosphotungstique proposé par FOLIN a été déjà utilisé sous forme de phosphotungstate et acide sulfurique par SNAPPER et GRUNBAUM en vue du dosage des corps cétoniques. C'est un bon désalbuminant.

La séparation du précipité albumineux est facile et rapide, le filtrat est limpide et dépourvu d'albumine ou de produits de leur hydrolyse.

Le précipité obtenu n'absorbe pas de corps acétoniques ou si l'absorption existe, elle est imperceptible pour les réactifs utilisés.

Enfin, le filtrat phosphotungstique soumis à l'ébullition pendant dix minutes en présence de SO^4H^2 et de SO^4Hg, ne donne lieu à la formation d'aucun précipité.

Observations :

1° Certains phosphotungstates du commerce présentent l'inconvénient de donner des solutions aqueuses très acides. Ils doivent être ramenés à une légère acidité. Pour obtenir de bons résultats, nous avons observé que l'acidité devait être neutralisée.

Comme la neutralisation exige une quantité importante de soude on prend 100 grammes de phosphotungstate de soude, on les dissout dans 800 cc. d'eau. On ne complète à 1000 qu'après la neutralisation.

2° Il nous est arrivé surtout dans les dosages des corps cétoniques des tissus d'obtenir un filtrat phosphotungstiques précipitant par l'addition de H^2SO^4 et de $HgSO^4$.

Pour éviter cette cause d'erreur nous avons été amenés à augmenter la dose du déféquant et nous avons employé pour un volume de liquide biologique ou de macération de tissu broyé 2 volumes de H^2SO^4 N 2/3 et 2 volumes de phosphotungstate de soude à 10 %.

3° Les filtrats obtenus après défécation par le sulfate mercurique précipitent par addition de solution d'acide

trichloroacétique à 20 %. Les filtrats phosphotungstiques ne donnent pas de précipité dans ces conditions.

Nous avons effectué divers essais pour comparer la valeur des trois déféquants essayés, le tableau ci-après fait ressortir les avantages de la défécation au phosphotungstate.

	Poids du précipité obtenu —	Acétone correspondante —	Acétone par litre —
Défécation *phosphotungstique* 10 cc. de sang + 10 cc. de phosphotungstate de soude + 10 cc. d'H^2SO^4 N 2/3..	0 gr. 1218	6 mgr. 09	6 gr. 09
Défécation au *sulfate mercurique* même prise d'essai + 20 cc. de SO^4Hg	0 gr. 1171	5 mgr. 85	5 gr. 85
Défécation à l'*acétate mercurique* 10 cc. de sang + 20 cc. de la solution acétate mercurique acétate de K.....	0 gr. 1052	5 mgr. 26	5 gr. 26

Dans une autre série d'expériences nous avons trouvé les résultats suivants :

Sang additionné de 1 cc. d'acétone non purifiée par litre.

Déféquant.....	SO^4Hg	phosphotungstate	acétate Hg
Quantité d'acétone trouvée en gr...	0,668	0,699	0,639
»	0,657	0.683	0,622

3e Série d'expériences :

Sang additionné de 1 cc. d'acétone par litre

Déféquant.....	SO^4Hg	phosphotungstate	acétate Hg
Quantité trouvée gr....	0,779	0,776	0,692

4e Dosage de l'acide 6-hydroxybutyrique sur un échantillon de sang de diabétique.

Déféquant	SO^4Hg	phosphotungstate	acétate Hg.
Quantité trouvée gr. . .	1,310	1,372	1,291

Ajoutons qu'un essai à blanc portant sur 10 cc. de phosphotungstate de soude plus 10 cc. d'H^2SO^4 N 2/3 traités par 10 cc. d'H^2SO^4 17,4 N et 35 cc. de $HgSO^4$ n'a donné aucun précipité après ébullition de quarante minutes sans addition de $Cr^2O^7K^2$ ou après ébullition de 90 minutes en présence de bichromate.

L'acide phosphotungstique nous paraît donc être le déféquant de choix lorsqu'on se propose le dosage des corps

cétoniques dans le sang par la méthode de van SLYKE. C'est ce déféquant que nous avons employé dans nos dosages de corps cétoniques sanguins suivant la technique que nous exposerons plus loin.

D) ETUDE DE LA FIXATION DU BICHROMATE DE POTASSIUM SUR LE COMPLEXE MERCURIEL.

Le complexe mercuriel obtenu après oxydation chromique de l'acide β-hydroxybutyrique et précipitation par le sulfate mercurique présente une teinte jaune clair, alors que le même complexe mercuriel obtenu dans le dosage de l'acétone en l'absence du bichromate est blanc crème.

La différence de coloration de ces précipités, de composition identique mais obtenus dans des conditions différentes, tient à la fixation d'une certaine quantité de chromate sur le précipité obtenu lors du dosage de l'acide β-hydroxybutyrique.

Ce fait n'a pas échappé à van SLYKE.

Il peut tenir soit à l'absorption d'une partie de chromate de potasse par le complexe mercuriel, soit et plus vraisemblablement à la facilité d'échange des ions CrO^{4--} et SO^{4--}. On connaît l'isomorphisme des chromates et des sulfates.

Van SLYKE admet que 1/4 environ du sulfate mercurique est remplacé dans la précipitation par du bichromate mercurique. Il a établi la composition du complexe mercuriel que nous reproduisons ci-après :

Composition des précipités.

	Précipité à partir de 50 cc. de solut. d'ac. β-hydroxybuty. bouilli avec acide chromique comme dans la détermination d'acide β-hydroxybu.			Précipité à partir de 50 cc. d'acétone bouilli en présence d'acide chromique comme dans la détermination des quantités totales d'acétone			Précipité à partir de 50 cc. d'acétone bouilli sans acide chromique comme dans le dosage d'acétone + acide diacétique		
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Précipité acétone mercure	0.4532	0.4528	0.4510	0.4884	0 4858	0.4870	0.4776	0.4766	0.4742
HgS	0.4052	0.4044	0.4010	0.4316	0.4316	0.4373	0.4246	0.4232	0.4198
$BaSO^4$	0.1184	0.1186	0.1178	0.1184	0.1184	0.1186	0.1621	0 1598	0.1600
Cr^2O^3	0.0178	0.0186	0.0175	0.0215	0.0217				
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Hg	77.10	77 01	76.60	76.10	76.58	76.58	76.60	76.58	76.30
SO^4	10.76	10.78	10.75	9.97	10.02	9.94	13.97	13.75	13.88
CrO^4	5 98	6.27	5.92	6 78	6.81	0	0	0	0
	Proportions moléculaires moyennes des 3 déterminations								
Hg	8.00			8.00			8.00		
SO^4	2.35			2.18			3.02		
CrO^4	1.09			1.23			0		
CrO^4+SO^4	3.44			3.41			3.02		
$Cr^2O^7+SO^4$	2.90			2 80			3.02		

De ce tableau il résulte que pour une même quantité d'acétone, mise en œuvre et dosée en présence ou non de bichromate, le poids du précipité obtenu est 0,487 dans le premier cas et 0,476 dans l'autre, soit une différence de 0 gr. 011 amenant à des proportions respectives de 0 gr. 431 et 0 gr. 422 de sulfate de mercure.

« Il semble donc, dit van Slyke, que CrO^4Hg, ou Cr^2O^7Hg, non seulement remplace environ 1/4 de $HgSO^4$ dans le précipité d'acétone, mais aussi s'ajoute au précipité, en assez grande quantité pour augmenter d'environ 1/40 le poids du précipité donné par une quantité connue d'acétone. Il serait donc logique d'employer pour calculer le résultat obtenu en présence du chromate, le facteur 20,5 plutôt que le facteur 20. Cependant l'observation empi-

rique a démontré que lorsque l'acétone et l'acide β-hydroxybutyrique sont ainsi dosés ensemble, il semble y avoir une légère erreur de compensation, de sorte que le précipité n'excède pas plus que de la limite d'erreur expérimentale, la somme des précipités obtenue dans le dosage des deux corps séparés... »

Cette fixation du chromate sur le précipité mercuriel nous a paru être une cause d'erreur appréciable, lorsque l'on dose d'une part l'acétone, d'autre part les corps cétoniques totaux, après oxydation chromique.

On trouve alors en général un poids de corps cétoniques totaux bien supérieur à celui de la somme acétone plus acide β-hydroxybutyrique calculée séparément.

Dans les cas courants, avec les proportions habituelles des corps cétoniques dans le diabète, l'erreur de compensation dont parle van Slyke, peut permettre de confronter les deux résultats. Cette compensation ne joue plus lorsque la quantité d'acétone est très grande par rapport à celle de l'acide β-hydroxybutyrique. Or, c'est le cas que nous avions après injection d'acétone.

Nous avons fait quelques essais pour montrer l'influence de la fixation du chrome sur les précipités.

Nous en indiquons les résultats ci-après :

Sang normal additionné d'acétone.

Poids du précipité	Sans chrome	Avec chrome
1°	0 gr. 6794	0 gr. 6996
2°	0 gr. 6750	0 gr. 7790
3°	0 gr. 9030	1 gr. 0400

L'imperfection qui résulte dans la méthode van Slyke du dosage de l'acétone d'une part et des corps cétoniques totaux d'autre part est mise en relief par l'expérience suivante :

On fait barboter dans de l'eau l'air expiré par un chien ayant reçu une injection d'acétone et muni d'un masque à deux soupapes que nous décrirons plus loin.

On dose dans cette eau, où les gaz d'expiration ont barboté, d'une part l'acétone et d'autre part les corps cétoniques totaux.

On trouve les résultats énoncés ci-dessous :

Elimination pulmonaire d'acétone.

Quantité d'acétone trouvée.

Sans chrome	Avec chrome	Erreur % en plus.
0 gr. 843	0 gr. 876	4,3
0 gr. 742	0 gr. 775	4,4
0 gr. 065	0 gr. 080	23
0 gr. 064	0 gr. 075	17
0 gr. 059	0 gr. 064	8,4

Donc l'erreur peut atteindre 23 %.

Ces résultats nous ont conduit à pratiquer toujours séparément le dosage de l'acétone et de l'acide β-hydroxybutyrique.

En effet, la simplification qui pourrait résulter du dosage de l'acétone d'une part, des corps cétoniques totaux d'autre part en une seule opération n'est pas justifiée en raison de son inexactitude.

La différence de deux dosages, qui doit donner l'acétone correspondant à l'acide β-hydroxybutyrique et par conséquent cet acide β-hydroxybutyrique, donne un chiffre erroné par excès.

C'est ainsi que nous avons trouvé, au cours d'une expérience d'élimination pulmonaire de l'acétone : poids de précipité d'acétone seule 0 gr. 3040, soit par heure 150 mgr.; poids des corps cétoniques totaux 0 gr. 3538; différence 0,0498, soit par heure 0,059 d'acide β-hydroxybutyrique.

Ce résultat amènerait à admettre que l'acide β-hydroxybutyrique est éliminé par la voie pulmonaire. Or, on sait que cet acide n'est pas éliminé par cette voie.

La fixation du chrome sur le précipité exerce la même

influence perturbatrice dans le dosage par la méthode de PERSONNE.

L'erreur est la même car le chrome réagit comme le mercure sur l'iodure de potassium.

Il s'y ajoute l'erreur due à la moindre sensibilité de la méthode; cela tient au remplacement de la pesée d'un précipité vingt fois plus lourd que le corps à doser par une réaction colorée dont le terme est parfois difficile à saisir.

La méthode volumétrique de PERSONNE est à notre avis inférieure à la méthode pondérale.

Aussi avons-nous toujours terminé pondéralement nos dosages.

En raison des observations et des remarques ci-dessus, nous avons appliqué le dosage de l'acétone et de l'acide β-hydroxybutyrique dans le sang :

1° *En utilisant comme déféquant l'acide phosphotungstique;*

2° *En effectuant le dosage sur deux prises d'essais et non sur une seule, comme l'indique van* SLYKE.

E) TECHNIQUE APPLIQUÉE AU DOSAGE DE L'ACÉTONE ET DE L'ACIDE β-HYDROXYBUTYRIQUE DANS LE SANG AU COURS DE NOS RECHERCHES.

Défécation. — 10 cc. de sang total, plasma ou globules sont placés dans un ballon jaugé de 250. On ajoute 20 cc. d'eau et 20 cc. de phosphotungstate de soude à 10 %; après agitation on ajoute 20 cc. de SO^4H^2 N 2/3. On agite vigoureusement, on complète à 250 et on laisse reposer une demi-heure. Après ce délai on filtre; le filtrat limpide est parfaitement incolore et désalbuminé.

Il servira à la précipitation mercurielle.

Pour cela, nous opérons suivant la technique déjà indiquée pour l'urine.

Le filtrat est divisé en deux échantillons de 100 cc. chacun.

Sur le premier on fait la précipitation de l'acétone : on place ces 100 cc. de filtrat dans une fiole conique de 750, on ajoute 10 cc. de SO^4H^2 17,4 N, 35 cc. de SO^4Hg et 25 cc. d'eau pour amener le volume à 170 cc. On fait bouillir 40 minutes sous le réfrigérant à reflux. Après refroidissement, nous séparons le précipité par filtration sur filtre taré, plaque poreuse de Schott 2G4. Le précipité est lavé à l'eau bidistillée les parties adhérentes aux vases sont soigneusement entraînées par les eaux de lavage. Le filtre desséché à l'étuve une demi-heure est refroidi dans un exsiccateur puis pesé.

La quantité d'acétone par litre est, pour les prises d'essai et les dilutions effectuées, si p est le poids du précipité trouvé en mgr :

$$\frac{p \times 25}{2} \text{ mgr.}$$

Sur la seconde fraction du filtrat, on fait le dosage de l'acide β-hydroxybutyrique.

1° *Elimination de l'acétone.*

Les 100 cc. de filtrat sont portés à l'ébullition dans une fiole conique de 500 après addition de 25 cc. d'eau et de 2 cc. de SO^4H^2 N 2/3; on fait bouillir quinze minutes et on chasse complètement les vapeurs d'acétone par insufflation d'air au moyen d'une poire de caoutchouc et d'un tube de verre. On laisse refroidir, on complète avec de l'eau à 77 cc. On ajoute 8 cc. de SO^4H^2 à 50 %, 35 cc. de SO^4Hg.

Oxydation et précipitation. — On porte à l'ébullition sous le réfrigérant ascendant. Lorsque l'ébullition est bien atteinte, on verse goutte à goutte par une ampoule à brome placée à la partie supérieure du réfrigérant ascendant, 5 cc. de $Cr^2O^7K^2$ à 5 % dilués avec 45 cc. d'eau distillée.

Cette addition ne doit pas interrompre l'ébullition. On laisse bouillir 1 h. 30. Le précipité est filtré, lavé, desséché, pesé comme plus haut.

Si p' est le poids du précipité en grammes, on aura comme teneur du sang en acide β-hydroxybutyrique ‰, compte tenu des prises d'essai et dilutions :

$$p' \times \frac{50}{1{,}69} \text{ gr.}$$

F) Dosage dans les tissus.

Nous avons tenté d'appliquer la méthode à l'acide phosphotungstique suivie de la méthode au sulfate de cuivre, pour la défécation des tissus et des organes. Cette méthode ne nous a pas donné des résultats constants.

Si pour certains organes la défécation au phosphotungstate et au sulfate mercurique, nous donnait des résultats comparables, pour d'autres le précipité qui correspondait à l'acide β-hydroxybutyrique présentait une surcharge anormale.

En raison de ce fait dont nous nous proposons de rechercher ultérieurement la cause, nous avons du abandonner momentanément la défécation phosphotungstique et nous avons employé le sulfate mercurique et lait de chaux.

Après cette double défécation, nous avons appliqué la méthode de van Slyke. Nous n'avons pas cru devoir adopter les autres modifications proposées par Snapper et Grunbaum : ébullition et distillation en présence d'eau oxygénée, soude, liqueur de Fehling.

Ces modifications amènent une purification des corps cétoniques plus complète, retiennent les aldéhydes et les acides parasites, mais cet avantage est compensé par les risques d'entraînement de l'eau oxygénée et les causes d'erreur expérimentale qu'entraîne toute manipulation nouvelle.

Des essais comparatifs effectués en suivant la technique de SNAPPER et GRUNBAUM d'une part, et celle que nous avons adoptée d'autre part, nous ont montré que la purification par H^2O^2 n'est pas indispensable.

Valeurs trouvées par la méthode	Acétone gr. °/₀₀			Acide β-hydroxybutyrique, gr. °/₀₀		
	Foie	Rein	Muscle	Foie	Rein	Muscle
SNAPPER et GRUNBAUM.....	0,196	0,152	0,094	1,799	2,289	2,360
Par notre technique	0,194	0,155	0,083	1,793	2,280	2,377

Nous avons donc utilisé la technique suivante :

TECHNIQUE UTILISÉE POUR LE DOSAGE DES CORPS CÉTONIQUES DANS LES ORGANES ET LES TISSUS AU COURS DE NOS RECHERCHES.

Broyage. — Un poids quelconque d'organe est broyé au broyeur LATAPIE. La purée obtenue est recueillie dans un vase conique soigneusement taré. Une nouvelle pesée donne par différence le poids d'organe broyé mis en œuvre; soit *p* le poids.

Si l'entrainement du tissu broyé hors du broyeur nécessite l'intervention d'un courant d'eau (dans le cas d'organes très petits) l'eau introduite est soigneusement mesurée afin de pouvoir obtenir le poids de l'organe malgré cette addition d'eau.

Macération. — On ajoute de l'eau distillée (acidulée par un gr. ‰ de H^2SO^4) en quantité suffisante pour réaliser une dilution de 1/5. On bouche la fiole et on homogénéise par agitation. On laisse reposer douze heures en agitant de temps en temps.

La suspension est alors transvasée dans un ballon jaugé de volume convenable (250 cc. en général) pour que la dilution finale de l'organe soit de 1/25 (10 grammes d'organes portés à 250 cc.).

Défécation. — On ajoute un volume *v* de phosphotungstate tel que $v = 2p$, puis un égal volume de SO^4H^2 N 2/3.

On laisse reposer demi-heure. On filtre. On prélève 150 cc. du filtrat placés dans un ballon jaugé de 200 cc., on ajoute 20 cc. de SO^4Cu à 20 % et par petites portions du lait de chaux à 10 % pour alcaliniser le mélange. L'apparition de la réaction neutre ou légèrement alcaline est décelée par la teinte bleu franc que prend le mélange.

On laisse reposer demi-heure. On filtre. Le filtrat est parfaitement incolore. La coloration bleue présentée parfois est due à une insuffisante addition de chaux ou à la présence d'ammoniaque. En présence d'une coloration violette (réaction du biuret) on doit conclure à une désalbumination incomplète.

Précipitation de l'acétone. — 125 cc. de filtrat sont additionnés de 10 cc. de SO^4H^2 17,4 N et de 35 cc. de SO^4Hg. On porte à l'ébullition 40 minutes sur réfrigérant à reflux. On filtre et on termine comme pour le sang, mais on conserve le filtrat dont une portion aliquote 160 cc. par exemple servira au dosage de l'acide β-hydroxybutyrique.

Les 160 cc. recueillis sont placés dans un vase conique et portés de nouveau à l'ébullition sous le réfrigérant ascendant. Dès que l'ébullition débute on verse goutte à goutte le bichromate, comme pour le sang. On laisse bouillir une heure et demie et on termine comme pour le sang.

Si q est en grammes le poids du précipité d'acétone du premier dosage, q' le poids du précipité d'acétone du deuxième dosage,

On aura, compte tenu des dilutions effectuées :

$$\text{Acétone totale } ‰ = \frac{q \times 400}{3\,p} \text{ gr.}$$

$$\text{Ac. } \beta\text{-hydroxybutyrique } ‰ = \frac{q' \times 1700}{1{,}69\,p} \text{ gr.}$$

CHAPITRE III

Recherches personnelles

SOMMAIRE

I. **PRESENCE ET REPARTITION DES CORPS CETONIQUES DANS L'ORGANISME SAIN**

A) *Présence dans le sang :*
- *a*) Chez l'homme;
- *b*) Chez le chien.

B) *Répartition entre les globules et le plasma.*

C) *Présence dans les tissus :*
- *a*) Chez l'homme;
- *b*) Chez le chien.
- *c*) Cause d'erreur due à la présence de sang: moyens d'y remédier.

D) *Présence dans les humeurs.*

Conclusions.

II. **ELIMINATION DES CORPS CETONIQUES A L'ETAT NORMAL**

A) *Chez l'homme :*
- Elimination urinaire;
- — pulmonaire;

B) *Chez le chien :*
- Elimination urinaire;
- — pulmonaire;
- — biliaire.

Conclusions.

III. **INJECTION D'ACETONE A DES ANIMAUX SAINS**

A) *Procédés expérimentaux d'étude du métabolisme des corps cétoniques.*

B) *Technique des injections d'acétone.*

C) *Action physiologique de l'injection d'acétone.*

D) *Répartition de l'acétone après injection :*

a) Présence dans le sang;

b) Durée de l'acétonémie consécutive à l'injection;

c) Répartition globules plasma;

d) Présence dans les humeurs;

e) Fixation dans les tissus;

f) Dosage dans le sang afférent et efférent des organes.

E) *Devenir de l'acétone injectée :*

a) Elimination de l'acétone :
Elimination pulmonaire, biliaire et rénale.
Durée de l'élimination;

b) Transformation possible. Son rôle dans le métabolisme.

Conclusions.

IV. **INJECTION D'ACIDE BUTYRIQUE A DES ANIMAUX SAINS**

A) *Technique des injections.*

B) *Protocoles d'expériences :*

a) Injection unique;

b) Injections répétées.

c) Présence et élimination des produits de transformation de l'acide butyrique.

Conclusions.

V. **RESUME ET CONCLUSIONS DE NOS RECHERCHES**

CHAPITRE III

Recherches personnelles

I. **Présence et répartition des corps cétoniques dans l'organisme sain.**

A) Présence dans le sang.

Chez l'homme. — Nous avons vu que les divers auteurs qui ont étudié cette question ont trouvé des chiffres très bas, pour la teneur en corps cétoniques du sang normal.

Nous avons appliqué les méthodes de dosage de Van Slyke à un certain nombre d'échantillons de sang prélevés chez des sujets normaux, reconnus, par un examen clinique approfondi, indemnes de tous troubles diabétiques ou d'affections hépatiques ou rénales. Nous avons également considéré comme normaux, au point de vue du métabolisme des corps cétoniques, des sujets hospitalisés pour hernie par exemple dans un service de chirurgie, le sang étant prélevé avant toute opération.

Numéro des observations	Corps cétoniques du sang total	
	Acétone totale mgr. par litre	Acide β-hydroxybutyrique mgr. par litre
1	7,0	28,2
2	5,7	16,8
3	9,2	32,0
4	4,2	19,4
5	10,2	26,8
6	7,8	20,9
7	6,3	15,5
valeur moyenne	7,2	22,8

Chez le chien. — Le chien étant moins sujet que l'homme à faire de la céto-acidose et nos expériences de diabète expérimental ayant porté sur des chiens, il était particulièrement intéressant de rechercher la quantité normale des corps cétoniques du sang de chien.

L'élimination de toute cause morbide pouvant retentir sur le taux des corps cétoniques sanguins, a été ici plus difficile que chez l'homme.

Pour être à l'abri de ces causes d'erreurs nous avons fait des prélèvements de sang sur des animaux mis quelques jours en observation, jeunes et paraissant en bon état, n'ayant subi encore aucune expérimentation et soumis à un régime mixte composé de viande, hydrates de carbone et graisse.

Numéro des chiens	Corps cétoniques du sang total	
	Acétone totale mgr. par litre	Acide β-hydroxybutyrique mgr. par litre
1	13,8	13,2
2	12,5	59,1
3	25,3	62,3
4	6,2	47,4
5	3,6	14,7
6	10,6	21,5
moyenne	12,0	36,3

Il résulte de ces tableaux que les taux moyens de l'acétone et de l'acide β-hydroxybutyrique que nous avons trouvés pour le sang humain s'accordent avec les données précédemment établies par divers auteurs.

Les concentrations de ces corps dans le sang de chien sont comparables à celles du sang de l'homme. Il y aurait cependant une légère supériorité en faveur du chien, surtout pour l'acide β-hydroxybutyrique; nous obtenons une moyenne de 36 mgr. 3 par litre au lieu de 22,8 chez l'homme.

B) Répartition des corps cétoniques entre les globules et le plasma.

Les corps cétoniques existant dans le sang total se partagent-ils entre les globules et le plasma, sont-ils libres ou fixés dans le torrent circulatoire ?

Cette question peu étudiée nous a paru pleine d'intérêt en raison de la fixation et de l'accumulation possible des corps cétoniques sur les globules qui pourraient peut être donner une image de la fixation tissulaire.

De même que pour le glucose, la question est difficile à résoudre. La séparation du sang en plasma et en globules exige l'addition d'un anticoagulant (oxalate, citrate ou fluorure) qui risque de perturber l'équilibre des constituants plasmatiques et globulaires et de modifier la perméabilité des hématies aux corps cétoniques. Nous avons fait une série de dosages portant sur du sang normal recueilli au moment même de la centrifugation sur une quantité d'oxalate de potassium suffisante pour réaliser une concentration de deux pour mille.

N°	Sang total		Volume p. 100	Plasma		Volume p. 100	Globules	
	Acétone totale (1) mgr p. 1000	Ac. β-hydroxyb. mgr p. 1000		Acétone totale mgr p. 1000	Ac. β-hydroxyb. mgr p. 1000		Acétone totale mgr p. 1000	Ac. β-hydroxyb. mgr p. 1000
1	4,6	32,9	55	8,3	48,6	45	1,9	13,8
2	10,2	28,4	57	17,0	39,2	43	2,3	13,9
3	9,2	26,5	55	14,4	43,4	45	2,8	6,2
4	7,7	20,9	56	12,1	32,1	44	2,1	6,7
5	7,8	24,4	54	12,7	38,7	46	3,0	7,6

Nous voyons que les globules contiennent une quantité d'acétone et d'acide diacétique bien moindre que le plasma. Cette quantité est-elle réellement fixée sur les globules dans le torrent sanguin, est-elle due aux traces de plasma incomplètement séparées de la purée globulaire,

(1) Le terme « acétone totale » désigne le bloc acétone préformée plus acétone de l'acide acétyl acétique.

ou résulte-t-elle seulement de modifications dues à la présence de l'anticoagulant et portant sur l'équilibre des constituants plasmatiques et globulaires, ainsi que sur la perméabilité des globules ?

Pour essayer de résoudre la question, nous avons chez un chien sain prélevé du sang sous huile de vaseline avec un gros trocart et par ponction cardiaque. Ce trocart soigneusement huilé était relié par un tube de caoutchouc plein d'huile au fond d'un tube à centrifuger contenant également de l'huile de vaseline. Aussitôt, après le prélèvement, fait en dehors de tout contact avec l'air, nous avons centrifugé immédiatement comme l'avait fait Csaki pour la recherche du glucose globulaire. Nous avons ainsi réussi à séparer les couches plasmatique et globulaire avant la coagulation. Nous avons trouvé les résultats suivants :

Teneur du sang en :	Plasma mgr. ‰	Globules mgr. ‰
Acétone.	7,9	0,9
Ac. β-hydroxybutyrique.	27,4	3,5

Il semble donc que les globules contiennent à peine, chez le sujet normal, une quantité infime d'acétone et d'acide β-hydroxybutyrique. Cette quantité est d'ailleurs presque de l'ordre des erreurs d'expérience, notre prélèvement portant sur 50 cc. de globules. Une quantité beaucoup plus grande serait nécessaire pour donner un résultat probant à l'abri des erreurs d'expérience.

En raison de la quantité de sang à prélever, cette mesure n'est pas praticable chez l'homme.

C) Présence dans les tissus.

a) *Chez l'homme.* — Nous avons appliqué nos dosages à des broyats d'organes prélevés le plus tôt possible après

la mort chez des sujets ayant succombé à des affections n'atteignant pas le foie ou le rein.

Nous avons trouvé les résultats suivants exprimés en milligrammes par kilog. d'organe broyé :

	Cerveau mgr. °/₀₀	Foie mgr. °/₀₀	Poumon mgr. °/₀₀	Rein mgr. °/₀₀	Cœur mgr. °/₀₀	Muscle mgr. °/₀₀
SUJET I						
Acétone totale.....	15	8	11	7	5	5
A. β-hydroxyb.	88	75	81	73	71	67
SUJET II						
Acétone.	13	10	9	7	4	7
A. β-hydroxybutyriq.	126	92	108	99	83	78

b) *Chez le chien.* — Les mêmes organes que ceux étudiés chez l'homme, broyés et traités de façon identique, ont montré les teneurs suivantes en corps cétoniques, exprimées en mgr. par kilog.

	Cerveau mgr. °/₀₀	Foie mgr. °/₀₀	Poumon mgr. °/₀₀	Rein mgr. °/₀₀	Cœur mgr. °/₀₀	Muscle mgr. °/₀₀
CHIEN 1 :						
Acétone totale	17	8	13	8	7	6
A. β-hydroxyb.	101	81	79	80	70	72
CHIEN 2 :						
Acétone totale	11	9	9	6	8	6
A. β-hydroxyb.	97	85	91	93	69	77

Nos chiffres, bien que peu nombreux, accusent la présence des corps cétoniques dans les divers organes, en quantités non identiques. Ces différences minimes d'ailleurs doivent pouvoir indiquer les rôles joués par tel ou tel organe dans le métabolisme de corps cétoniques, et définir pour chaque tissu la prépondérance du pouvoir cétogène ou de l'action cétolytique. Nous verrons, plus loin, dans quelles mesures ces résultats peuvent être interprétés.

c) *Cause d'erreur due à la présence du sang : Moyens d'y remédier.* — Nous nous heurtons à une grosse diffi-

culté commune à toutes les déterminations faites sur les tissus. *Les quantités de corps cétoniques trouvées existent-elles réellement dans le tissu lui-même ou sont-elles apportées par le sang présent dans ce tissu ?*

L'élimination du sang par saignée aussi complète que possible, ne résout pas complètement le problème. En effet, au cours de la saignée, la diminution de l'irrigation normale des organes peut et doit créer des échanges anormaux entre les tissus et les vaisseaux, de sorte que l'étude ultérieure ne donnera qu'une image inexacte de la composition et du métabolisme de ces organes.

L'idéal serait de pouvoir réaliser par aspiration une saignée quasi instantanée en évitant l'afflux vers les vaisseaux des constituants tissulaires par l'emploi d'un liquide de lavage colmatant l'endothélium vasculaire.

Riser et Pétel ont employé dans ce but une solution concentrée de gélatine.

Une autre façon de résoudre le problème et d'éliminer l'erreur imputable à la présence du sang, consiste à déterminer la masse totale de sang contenue dans l'organe étudié, et cela en dehors de toute saignée qui risque de créer des phénomènes métaboliques anormaux.

La détermination colorimétrique du sang sur le broyat d'organe possible pour le cerveau, manque de précision pour les organes ayant une coloration propre (foie, muscle).

Les réactions de recherche du sang basées sur les propriétés peroxydasiques de l'hémoglobine ne peuvent malheureusement pas être utilisées en vue d'un dosage. En raison même de leur très grande sensibilité et de la nature des actions peroxydasiques, indépendantes des quantités réagissantes, elles ne présentent pas de proportionnalité entre l'effet produit et la quantité du corps réagissant.

Peut-être la numération globulaire dans le sang et dans le liquide isotonique où a macéré le tissu broyé, pourrait-

elle donner quelques précisions. Cependant, elle nous semble peu applicable en raison des nombreuses altérations morphologiques des cellules résultant d'un broyage assez fin.

Nous avons pensé pouvoir résoudre le problème en utilisant la fixation de l'oxyde de carbone sur l'hémoglobine globulaire.

Un chien respire une quantité connue et non mortelle d'oxyde de carbone contenue dans un certain volume gazeux. En raison de l'affinité très grande de l'oxyde de carbone pour l'hémoglobine et de sa fixation quasi exclusive sur les globules on doit trouver dans chaque organe prélevé à l'autopsie une teneur en oxyde de carbone proportionnelle à la quantité de sang contenue dans cet organe.

La détermination de l'oxyde de carbone est relativement facile avec l'appareil de NICLOUX et l'eudiomètre de GREHANT.

Un dosage fait sur le sang d'une part, sur le tissu broyé d'autre part, et une détermination du volume plasmatique et globulaire permettent de calculer la masse sanguine contenue dans tel ou tel organe. Les résultats obtenus par cette méthode seront publiés ultérieurement.

Nous devons ajouter cependant que la présence du sang dans les organes étudiés n'enlève pas de valeur à nos déterminations lorsque nous trouvons dans les tissus des teneurs en corps cétoniques équivalentes ou supérieures à celles du sang. Dans ce cas, le tissu lui-même contient des corps cétoniques en dehors de toute présence de sang.

Ce n'est que dans le cas où nous trouvons des concentrations tissulaires très faibles et nettement inférieures à celles du sang, que nous pourrons faire intervenir le rôle perturbateur hématique et que le sang devra être éliminé ou dosé de toute nécessité.

D) Présence dans les humeurs.

Nous avons recherché les corps cétoniques dans le liquide céphalo-rachidien à l'état normal. Soit que nous n'ayont pas pu mettre en œuvre des quantités de liquide suffisantes, soit que réellement les corps cétoniques ne passent qu'à l'état de traces infimes dans le liquide céphalo-rachidien en dehors du diabète et de l'acidose, nous n'avons pu y déceler la présence d'acétone, d'acide diacétique ou d'acide β-hydroxybutyrique qu'à l'état de traces indosables tant chez l'homme que chez le chien.

CONCLUSIONS

De ces recherches réalisées chez l'homme et l'animal normaux nous paraissent ressortir les faits suivants :

— la présence des corps cétoniques dans le sang de l'homme et des chiens normaux, à des taux très faibles et comparables à ceux déjà signalés par divers auteurs; valeur moyenne de nos déterminations :

7 mgr. 2 d'acétone, 22 mgr. 8 d'ac. β-hydroxybutyrique chez l'homme;

12 mgr. 0 d'acétone, 36 mgr. 3 d'ac. β-hydroxybutyrique chez le chien;

— la répartition très inégale des corps cétoniques entre les globules et le plasma, avec un rapport de 1/5 environ;

— la présence des corps cétoniques dans les organes normaux à des taux équivalents ou même un peu supérieurs à ceux du sang.

II. Elimination des corps cétoniques à l'état normal.

Les voies d'élimination normales des corps cétoniques existant en petite quantité dans l'organisme sain, sont les reins pour l'ensemble de ces corps, et le poumon pour l'acétone.

Est-ce que ces corps sont éliminés en nature ou sont-ils amenés à un stade d'oxydation plus avancée par le rein ou le poumon ? Il semble que le rein élimine une partie de ces corps sans les transformer complètement en produits plus oxydés, c'est-à-dire eau et gaz carbonique. Le poumon, au contraire, n'élimine pas d'acide β-hydroxybutyrique ou d'acide acétyl-acétique en nature, il n'élimine que de l'acétone ou les produits ultimes de leur oxydation.

A) Chez l'homme.

Elimination urinaire. — Il est classique d'attribuer aux urines normales une teneur en acétone inférieure à 0 gr. 004 par litre et une teneur en acide β-hydroxybutyrique inférieure à 0 gr. 016 (Fabre et Clogne).

Nous avons effectué quelques dosages des corps cétoniques dans des urines normales, autant pour contrôler notre technique de dosage que pour ajouter de nouveaux chiffres aux données déjà établies par de nombreux auteurs et suivant des techniques diverses.

Urine normale	Acétone totale gr. p. 1000	Acide β-hydroxyb. gr. p. 1000
Sujet 1.....	0,0085	0,0352
Sujet 2.....	0,0068	0,0257
Sujet 3.....	0,0077	0,0314

Ces chiffres un peu supérieurs à ceux donnés par Fabre et Clogne, mais moins élevés que ceux que van Slyke trouve avec sa méthode sur les urines normales, *sont à peu près en concordance avec la majorité des résultats déjà donnés.*

Elimination pulmonaire. — Pour cette étude, nous avons utilisé un masque servant à la mesure du métabolisme basal, muni de deux soupapes : l'une pour l'admission de l'air, l'autre pour la sortie des gaz expirés. Le tube

de sortie est relié par un tube de caoutchouc à un flacon laveur contenant de l'eau. L'air expiré vient barboter dans cette eau qui fixe l'acétone éliminée. Le tube d'amenée de l'air plonge dans l'eau le plus possible, mais pas assez pour que le liquide surmontant l'orifice du tube crée une pression hydrostatique supérieure à la pression de l'air chassé dans une expiration normale. Il faut pour chaque sujet déterminer par tâtonnements la meilleure position du tube. (Celle-ci correspondait en moyenne pour les divers sujets étudiés à une immersion du tube adducteur de 4 à 6 cm.)

Nous avons fait respirer des sujets normaux dans notre masque pendant des périodes allant jusqu'à une heure. Nous n'avons pu trouver que des quantités très minimes d'acétone dans l'eau du flacon laveur.

	Elimination pulmonaire d'acétone en une heure gr.	en vingt-quatre heures gr.
Sujet 1.	0,0006	0,0144
Sujet 2.	0,0004	0,0096
Sujet 3.	0,0009	0,0216
Sujet 4.	0,0006	0,0144

Ces résultats inférieurs aux chiffres classiques de 30 à 80 mgr. d'acétone éliminés par le poumon en vingt-quatre heures (LAMBLING) mais conformes à ceux donnnés par HUBBARD indiqueraient que *normalement l'acétone ne s'élimine que très peu en nature par la voie pulmonaire; seules des traces légères sont décelables dans l'air expiré.*

La combustion des corps cétoniques est donc complète et ce sont les produits ultimes d'oxydation, vapeur d'eau et gaz carbonique, que rejette la ventilation pulmonaire. Nous devons noter ici la différence de l'action éliminatrice du rein et du poumon; alors que ces deux organes éliminent par vingt-quatre heures des quantités assez voisines

d'acétone, celles-ci sont réparties par le rein dans un litre et demi d'urine environ, tandis qu'elles sont entraînées du poumon par un volume gazeux énorme évalué par GLEY à 10.000 litres d'air par vingt-quatre heures.

B) CHEZ LE CHIEN.

Elimination urinaire. — La quantité d'acétone urinaire est à peu près équivalente à celle que l'on trouve chez l'homme. Peut-être les chiffres sont-ils un peu plus élevés, et ceci paraît en contradiction avec la difficulté beaucoup plus grande qu'ont les chiens à faire de la céto-acidose.

Voici quelques-uns de nos résultats :

	Acétone gr. °/₀₀	Acide β-hydroxybutyrique gr. °/₀₀
Expérience n° XXX...	0,015	0,041
Expérience n° XLVII.	0,008	0,034
Expérience n° L.....	0,038	0,077

Elimination pulmonaire. — Nous avons utilisé un masque conçu de la même façon que le masque s'appliquant à l'homme; un même système de soupapes d'admission et d'expulsion est relié à un manchon de tissu caoutchouté étanche qui coiffe le museau et la tête de l'animal. Le masque dépasse largement les commissures buccales afin d'éviter toute perte d'air. Le tout est fixé par des attaches derrière la tête de l'animal.

Chez le chien la longueur du tube immergé dans le flacon laveur doit être réglée avec encore plus de minutie que chez l'homme. En effet, chez des animaux pas très gros, la pression de l'air expiré est minime. Une couche d'eau de 1 cm. peut empêcher le dégagement gazeux. Nous avons déterminé pour chaque animal la longueur optimum d'immersion du tube : elle était comprise, suivant les cas, entre un demi-centimètre et 3 centimètres.

De même que chez l'homme, malgré des durées très longues de respiration sous le masque, nous n'avons pu déceler que des quantités très minimes d'acétone. Ceci n'est pas dû à un défaut d'absorption de l'acétone dans le flacon laveur; nous verrons plus loin que chez des sujets diabétiques cette technique nous a permis de recueillir des quantités assez importantes d'acétone éliminée par l'appareil respiratoire. D'ailleurs, un second flacon laveur servant de témoin ne contenait pas d'acétone et montrait que l'absorption était bien complète après un seul barbotage.

Voici certains de nos résultats :

Acétone éliminée	Elimination horaire gr.	Elimination des 24 h. gr.
Chien n° 6 (26 kilogs)	0,00036	0,009
Chien n° 19 (16 kilogs)	0,0004	0,0096

Elimination biliaire. — La recherche des corps cétoniques pratiquée sur la bile prélevée par tubage duodénal chez l'homme, ou par fistules cholédociennes chez le chien ne nous a donné que des résultats insuffisamment précis. La difficulté de défécation et de séparation des pigments nous avait d'ailleurs considérablement gênés. Nous avons réussi à surmonter cet obstacle et nous avons pu réaliser une bonne défécation par le double traitement au sulfate acide mercurique (ou au phosphotungstate de soude plus acide sulfurique) et au mélange de SALKOWSKI (sulfate de cuivre et lait de chaux). Dans ces conditions nous avons trouvé pour deux échantillons de bile 1 à 2 mgr. d'acétone totale et 4 à 5 mgr. d'acide β-hydroxybutyrique par litre.

CONCLUSIONS

Nos recherches ayant porté à la fois sur l'homme et sur le chien, nous ont montré à l'état physiologique :

— l'élimination normale mais très faible, à la fois pulmonaire et rénale de l'acétone;

— l'élimination rénale de l'acide β-hydroxybutyrique;

— la possibilité d'une élimination biliaire de ces corps.

III. **Injection d'acétone à des animaux sains**

A) Procédés expérimentaux d'étude du métabolisme des corps cétoniques.

Il résulte de ce qui précède que l'étude du métabolisme des corps cétoniques dans l'organisme non diabétique présente des difficultés sérieuses : en raison du fort pouvoir d'oxydation qu'a l'organisme vis-à-vis d'eux, ces corps ne peuvent être décelés normalement qu'en quantités très faibles ne dépassant que d'assez peu les limites de sensibilité des divers procédés de dosage.

On ne peut, dans ces conditions, apprécier convenablement des variations très faibles ou interpréter les différences minimes trouvées au cours de divers dosages. Elles ne peuvent servir à faire connaître le rôle des divers organes ou à approfondir le mécanisme du métabolisme cétonique.

Il faut recourir à certains artifices expérimentaux pour apprécier les étapes de la formation et de la dégradation des corps cétoniques.

En dehors des organismes chez lesquels ce métabolisme est naturellement troublé deux solutions étaient possibles:

a) La perfusion d'organes isolés de l'animal et maintenus vivants quelque temps par irrigation avec un courant artificiel de sang oxygéné. De nombreux passages de ce sang peuvent être ainsi réalisés à travers l'organe. Les variations et les transformations des corps étudiés mélangés au liquide perfuseur peuvent devenir assez importantes après un certain temps de perfusion.

b) L'administration à un animal sain de quantités considérables de corps cétoniques ou de leurs corps généra-

teurs. Les quantités administrées doivent être suffisantes pour déborder le pouvoir d'oxydation complète de l'organisme et laisser apparaître dans le milieu intérieur les produits intermédiaires autres que CO^2 ou H^2O.

La voie orale nous a parue mauvaise en raison des grosses quantités de produits qu'elle nécessite et en raison de la lenteur de l'absorption.

La voie sous-cutanée est plus rapide, nous l'avons utilisée ainsi que la voie intra-veineuse. C'est à celle-ci que nous avons eu le plus souvent recours.

Nous avons ainsi pu injecter rapidement de fortes doses d'acétone ou d'acide butyrique.

L'organisme inondé par la grande quantité de substance reçue ne parvenait pas à la transformer rapidement et nous étions dans de bonnes conditions pour étudier la répartition ou les transformations des corps injectés.

Cette méthode nous a semblé la meilleure.

Les expériences de perfusion, telles que les pratiquait Embden pour étudier la décomposition des acides gras, ont l'inconvénient de séparer un organe de tout le reste du corps. Elles le placent par conséquent dans des conditions anormales, elles le privent de toutes les interactions organiques et de toutes les multiples influences qui s'exercent dans l'être vivant et réalisent par leur ensemble l'harmonieux fonctionnement de l'individu.

Tout l'organisme participe aux diverses réactions qui se produisent en telle ou telle de ses parties. C'est pourquoi nous avons préféré étudier l'animal tout entier par la méthode des injections et observer l'action des divers organes sur les corps cétoniques en les laissant dans les conditions absolument normales et physiologiques.

La toxicité des corps injectés, acétone et butyrate de soude, n'est pas telle qu'elle nous ait empêché d'atteindre le but poursuivi. Nous avons pu faire des injections assez

considérables pour réaliser la surcharge rapide de l'organisme.

Dose injectée : Nous avons injecté chez le chien par kilo de poids 2 à 3 cc. d'acétone et 1 à 2 gr. d'acide butyrique à l'état de butyrate de soude. Nous nous sommes ainsi tenus au-dessous des doses toxiques : au-dessus de 3 à 4 gr. par kilo chez le chien par voie intraveineuse pour l'acétone (Albertoni), 3 gr. 2 à 3 gr. 6 par kilo pour l'acide butyrique (Ehrmann).

B) Technique des injections d'acétone.

L'acétone ne peut, en principe, être injectée pure, dans les veines, en raison de son pouvoir précipitant vis-à-vis des albumines.

Des injections d'acétone diluée seulement au demi ont presque toujours provoqué une mort rapide chez les animaux en expérience.

Chez le chien n° 11 l'injection de 2 cc. d'acétone par kilo a entraîné la mort en quatre heures. L'autopsie a montré un gros infarctus du myocarde.

Cependant nous avons trouvé des exceptions : le chien n° 4 (26 kgs) a supporté une dose de 40 cc. d'acétone diluée seulement au 1/2 dans du sérum physiologique sans présenter aucun trouble (expérience n° VII). Il a survécu à cette injection et a pu trois mois après servir à une nouvelle injection d'acétone.

Nous avons recherché *in vitro* à quelle dilution l'acétone ne précipitait plus les albumines du sérum. Nous avons préparé une série de tubes à essai contenant chacun 10 cc. de sérum, humain dans une première expérience, de chien dans un second essai.

Nous avons ajouté à ces tubes goutte à goutte 2 cc. d'acétone pure ou à des dilutions progressives faites avec du sérum physiologique et avec de l'eau distillée.

Les résultats ont été identiques pour le sérum humain

ou pour le sérum du chien : l'acétone pure donne immédiatement et dès la première goutte un énorme coagulum.

Dilution avec le sérum physiologique. — Le précipité est encore important, formé de gros grumeaux pour une dilution au demi. Les précipités deviennent beaucoup plus fins avec de l'acétone au tiers. On obtient seulement un louche peu perceptible pour une dilution au quart de l'acétone ajoutée. Ce louche est imperceptible à partir de la dilution au cinquième.

Dilution avec l'eau distillée. — Les résultats sont identiques pour les dilutions de l'acétone au demi et au tiers. Avec la dilution au quart le louche obtenu est très fin. Mais celui-ci au lieu de diminuer pour les dilutions plus importantes d'un cinquième et d'un dixième, augmente au contraire. On doit attribuer ce phénomène à la précipitation des globulines du sérum par l'eau distillée.

Résultat du mélange de sérum sanguin et d'acétone à des dilutions diverses :

TAUX de dilution de l'acétone	LIQUIDE SERVANT A LA DILUTION	
	SÉRUM PHYSIOLOGIQUE	EAU
1 (Acétone pure)	Enorme coagulum	Enorme coagulum
1/2	Gros grumeaux	Gros grumeaux
1/3	Précipité fin	Précipité fin
1/4	Trouble léger	Louche fin
1/5	Louche imperceptible	Trouble net
1/10	0	Trouble net

Ces expériences nous ont fait adopter la dilution au cinquième ou la dilution au dixième, dans du sérum physiologique, de l'acétone employée pour les injections intraveineuses.

Pour pouvoir injecter de grandes quantités d'acétone et les mélanger au sérum physiologique aisément et sans risque de pertes dues à la volatilité de l'acétone, surtout en présence d'un liquide de dilution porté à 37°, nous avons réalisé le dispositif d'injection suivant :

Une seringue de 100 cc., 50 cc., ou 20 cc., suivant la quantité d'acétone à injecter, est branchée, à l'aide d'un tube de caoutchouc pour supprimer la rigidité de l'ensemble, sur un tube en T à deux robinets.

La deuxième branche de ce tube en T reçoit par un deuxième raccord en caoutchouc une seringue plus grande qui contiendra le sérum. La troisième branche du T est reliée toujours par un raccord de caoutchouc afin que l'appareil soit souple et facile à manier, à l'aiguille ou à la canule intraveineuse.

La seringue I est remplie de la quantité d'acétone à injecter, exactement mesurée. Dès ce moment, cette quantité d'acétone ne sera plus au contact de l'air atmosphérique. Les pertes par évaporation sont supprimées.

La seringue II est remplie de sérum physiologique.

Par le jeu des robinets, on enverra dans cette seringue II la quantité d'acétone nécessaire pour réaliser la dilution désirée : 10 cc. pour une seringue de 100. La technique est la suivante : on branche les deux seringues sur le tube en T. Le robinet 1 étant fermé et le robinet 2 ouvert, on remplit les deux tubes de caoutchouc de sérum pour chasser l'air. On adapte le tube terminal à la canule placée dans la veine, on ferme 2 on ouvre 1, on envoie dans la seringue II la quantité voulue d'acétone; on ferme 1, on ouvre 2 et on aspire un peu de sang pour entraîner vers la seringue l'acétone non diluée qui pourrait rester dans les tubes et on injecte doucement, le robinet 2 étant ouvert et 1 toujours fermé.

Après cette première injection, sans toucher à l'aiguille et au tube, on ferme 2, on remplit de nouveau la seringue II de sérum, on y envoie, après ouverture de 1 et maintien de 2 fermé, une nouvelle quantité d'acétone qui sera diluée comme plus haut et injectée aussitôt.

Ce dispositif s'est montré très pratique, il nous a donné de très bons résultats.

C) Action physiologique de l'injection d'acétone.

L'injection de doses même élevées est bien supportée par l'animal. On voit seulement chez le chien anesthésié une augmentation notable des mouvements respiratoires et des contractions cardiaques, un abaissement de la tension artérielle (10 à 15 mm. de mercure) et de la température du corps (quelques dixièmes de degré).

Voici un exemple :

Expérience n° XVI. — Injection intraveineuse de 48 cc. d'acétone dilués dans 150 cc. de sérum physiologique à un chien de 26 kilos.

	Nombre de pulsations par minute	Nombre de Mouvements respiratoire par minute
Avant l'injection.	80	13
4 h. 5, début d'injection. . . .	»	»
4 h. 15 (10′ après le début de l'injection).	240	24
4 h. 20.	180	19
4 h. 25.	192	20
4 h. 35.	220	20
4 h. 40.	222	20
5 h.	188	20
5 h. 20.	164	16
5 h. 30.	152	16
5 h. 40.	110	16

Expérience III. — Chien, 17 kg. Injection intraveineuse de 35 cc. d'acétone dilués à 150.

Avant l'injection.....	69	18
1 h. après.....	201	28

L'action sur la réserve alcaline est nulle :

Expérience n° XXIX. — Chien, 24 kg. Injection de 48 cc. d'acétone dans 200 cc. de sérum physiologique.

Temps	Réserve alcaline
Avant l'injection.....	58,69
Après 20'.....	52,91
Après 40'.....	56,76
Après 1 h.....	58,69
Après 2 h.....	59,65
Après 18 h.....	57,72

L'abaissement temporaire de la réserve alcaline au cours de la première heure qui suit l'injection nous paraît uniquement dû à la dilution sanguine par le sérum physiologique et l'acétone. La réserve alcaline est revenue à son taux antérieur une heure après l'injection, alors que le sang renferme encore d'importantes quantités d'acétone.

D) Répartition de l'acétone après injection.

Quel va être le sort de l'acétone injectée, dans le torrent circulatoire, à une dilution suffisante pour éviter la précipitation des albumines ?

Elle va être en partie fixée par le sang et les organes, en partie éliminée par le rein et les poumons.

L'acétone reste dans le sang en quantité importante pendant un temps assez long.

L'élimination, quoique débutant précocement, n'enlève pas au système circulatoire des quantités rapidement appréciables du corps injecté.

a) **Présence dans le sang.** — Voici un protocole d'expérience.

Expérience n° XXXVI. — Chien, 8 kg. 100, anesthésié par 1 cc. de Pantopon et 2 cc. 5 de somnifène. Prélèvement de sang, puis injection par voie jugulaire de 18 cc. d'acétone pure dans 100 cc. de sérum physiologique; durée de l'injection 5 minutes.

Résultats analytiques :

			Acétone gr. °/₀₀
Prélèvement	1	Avant injection....	0,025
—	2	30' après.....	1,845
—	3	1 h. après.....	1,845
—	4	1 h. 30 après.....	1,820
—	5	2 h. 05 après.....	1,800
—	6	2 h. 35 après.....	1,670
—	7	3 h. 05 après.....	1,632
—	8	4 h. après.....	1,560
—	9	4 h. 30 après.....	1,430

Cette présence de l'acétone injectée persiste longtemps dans le sang. Quatre h. 30 après l'injection, la concentration de l'acétone dans le sang a sa valeur initiale diminuée à peine du tiers.

Dans notre expérience n° VII, chien de 26 kg., une injection de 48 cc. d'acétone diluée seulement dans 100 cc. de sérum physiologique amène trois heures après une concentration dans le sang de 1 gr. 187 ‰ d'acétone. Le lendemain 18 h. 30 après l'injection, nous trouvons dans le sang 0 gr. 524 d'acétone par litre.

b) **Durée de l'acétonémie consécutive à l'injection.** — Nous avons recherché au bout de combien de temps après l'injection le taux de l'acétone sanguin revenait à son taux antérieur.

Expérience n° XLI. — Chien, 12 kg. Anesthésie somnifène; injection de 24 cc. d'acétone diluée dans 200 cc. de sérum physiologique.

	Acétone gr. ‰
Avant l'injection	0,025
15' après	2,204
4 h. après	1,592
24 h. après	0,412
40 h. après	0,021

Nous retrouvons ici une diminution de l'acétonémie comparable à celle de l'expérience n° VII; après 4 heures, la quantité d'acétone a diminué d'environ un quart de sa valeur initiale.

Le taux de l'acétone a repris sa valeur d'avant l'expérience 40 heures après l'injection.

c) **Répartition entre globules et plasma.** — Il était utile de connaître cette répartition et d'étudier comparativement le rapport globulo-plasmatique avant et après l'injection d'acétone.

Nous trouvons les divers chiffres suivants avant et une heure après l'injection de 1 cc., 2 cc. et 3 cc. d'acétone par kilog. :

	Avant		Après	
	ACÉTONE			
	plasma gr. °/₀₀	Globules gr. °/₀₀	Plasma gr. °/₀₀	Globules gr. °/₀₀
	—	—	—	—
Expérience N° LIII	0,013	0,002	0,643	0,316
Expérience N° LVI	0,017	0,004	1,115	0,532
Expérience N° LXI	0,010	0,002	1,870	0,898

Ainsi donc nous observons que la fixation sur les globules existe mais qu'elle est moins importante que la concentration en acétone du plasma.

Le rapport $\frac{\textit{acétone des globules}}{\textit{acétone du plasma}}$ nous paraît être de 0,5 à 0,6 *après l'injection, tandis qu'il n'était auparavant que*

de 0,2 environ. La brusque inondation du sang par l'acétone entraîne donc une modification du rapport

$$\frac{\text{acétone globulaire}}{\text{acétone plasmatique}}$$

L'équilibre normal est rompu au profit des globules.

d) **Présence dans les humeurs.** — Nous avons étudié la fixation dans le liquide céphalorachidien :

Expérience n° XIV. — Chien, 23 kg., anesthésie pantopon, somnifène. Injection intraveineuse de 18 cc. d'acétone dans 90 cc. de sérum physiologique.

Liquide céphalo-rachidien une heure après l'injection :

Acétone. . . . . 0 gr. 786 ‰
Acide β-hydroxybutyrique. . . . . 0 gr. 132 ‰

alors que les quantités correspondantes sont dans le sang : 0 gr. 720 ‰ et 0,313 ‰.

Expérience n° XXII. — Chien, 13 kg., injection de 24 cc. d'acétone dans 150 cc. de sérum physiologique par voie intraveineuse. Prélèvement du liquide céphalo-rachidien une heure après :

Acétone. . . . . 0 gr. 836 ‰
Acide β-hydroxybutyrique. . . . . 0 gr. 382 ‰

alors que les teneurs correspondantes du sang sont respectivement de 1 gr. 145 et 0 gr. 430.

Expérience n° LXVIII. — Chien, 12 kg., anesthésie somnifène. Injection intraveineuse de 36 cc. d'acétone dilués dans 200 cc. de sérum physiologique.

Liquide céphalo-rachidien prélevé 6 heures après l'injection :

Acétone. . . . . 1 gr. 076 ‰
Acide β-hydroxybutyrique. . . . . 0 gr. 198 ‰

alors que les chiffres correspondants du sang sont 1,609 et 0,233.

En résumé, nous observons dans le liquide céphalo-rachidien un passage précoce et important, mais une teneur moins élevée que dans le sang.

e) Fixation sur les tissus.

Expérience n° XVIII. — Chien jeune, 12 kg. Injection par voie intraveineuse de 24 cc. d'acétone dilués dans 200 cc. de sérum physiologique. Prélèvement des organes 7 heures après. L'anesthésie au somnifène est encore complète. Les organes sont prélevés sur l'animal encore vivant; mort par asphyxie lors de l'ouverture du médiastin pour le prélèvement des poumons. Seul le cerveau a été prélevé après la mort, au bout de quelques minutes.

Organes :	acétone gr. ‰
Rein	0,155
Poumon	0,112
Foie	0,189
Muscle	0,019
Cœur	0,033
Rate	0,212
Pancréas	0,131
Cerveau	0,545
Sang saphène	1,609
L. C. R.	1,076

Expérience n° LXV. — Chien, 17 kg., anesthésie pantopon, somnifène, injection intraveineuse de 35 cc. d'acétone dilués dans 300 cc. de sérum physiologique.

Prélèvements d'organes faits, au bout de cinq heures, de la même façon que dans l'expérience n° XVIIII rapportée ci-dessus.

Organes :	acétone gr. ‰
Rein	0,174
Poumon	0,160
Foie	0,221
Muscle	0,030
Cœur	0,035
Rate	0,249
Pancréas	0,148
Cerveau	0,422
Sang saphène	1,881
L. C. R.	1,112

L'examen de ces divers résultats montre avant toute chose une disproportion marquée entre la concentration de l'acétone dans le sang et dans les organes.

Il semblerait au premier abord, que la cause d'erreur déjà signalée et due à la présence du sang dans les organes pourrait intervenir ici de façon capitale : Les quantités trouvées dans les organes pourraient être uniquement dues au sang, riche en acétone injectée, que contiennent ces organes; l'acétone ne passerait pas hors du système circulatoire dans les organes et les liquides interstitiels.

Cependant une telle interprétation de nos résultats serait trop simpliste. Deux ordres de faits nous la font rejeter.

α) Nous observons des variations dans les concentrations acétoniques trouvées, avec des valeurs limites pour le muscle et le cerveau de 0 gr. 019 à 0 gr. 545 d'une part et 0 gr. 030, 0 gr. 422 d'autre part. C'est dire que la quantité d'acétone renfermée dans le muscle est beaucoup moins importante que celle renfermée dans le cerveau par exemple. Or, il est évident que le muscle, prélevé avec le sang qui l'imprègne en quantité assez abondante, renferme au moins autant de sang qu'un poids égal de cer-

veau dont toutes les veines ont été ouvertes lors du prélèvement.

Il n'est pas possible d'admettre que les muscles contiennent 26 fois moins de sang que le cerveau; c'est pourtant le rapport trouvé d'après les chiffres 0,545 et 0,019.

La présence de sang, riche en acétone, est certainement un facteur d'erreur appréciable, mais elle est loin d'expliquer la variété des chiffres que nous rapportons plus haut.

β) Un autre argument s'oppose à cette manière de voir.

L'on admet en général qu'un animal normal contient le 13^{e} de son poids de sang; cela doit être à peu près vrai, non seulement pour un animal vivant entier, mais pour chacun de ses organes pris en particulier. Mais il n'en est pas de même chez un animal mort et pour un organe extériorisé.

La mort détermine un départ important du sang hors des vaisseaux périphériques. D'où première diminution du taux sanguin dans l'organe; un rein prélevé à l'autopsie ne saigne pas malgré la riche vascularisation normale du rein pendant la vie.

De plus, le prélèvement de l'organe au cours de l'autopsie et la section de ses vaisseaux déterminent un nouveau départ du sang restant.

De sorte que nous devons admettre qu'un organe prélevé chez un animal mort, sitôt que ce soit après la mort, contient très peu de sang.

Comment pourrons-nous évaluer cette quantité ?

Nous avons essayé, en nous basant sur des expériences déjà faites par Riser et Pétel, de déterminer colorimétriquement la masse de sang contenue dans un cerveau par exemple.

Un hémisphère complètement vidé de son sang par aspiration à la trompe, lavé avec une solution de gélatine est broyé au broyeur Latapie.

Ce broyat qui ne donne plus la réaction de KASTLE-MEYER, est complètement privé de sang.

Un deuxième hémisphère aussi identique que possible est broyé sans aucune opération préalable d'élimination du sang.

RISER et PÉTEL ont trouvé que pour donner au premier broyat la teinte que présente le second, il suffisait de moins de 0 cc. 5 de sang, pour un hémisphère de 20 gr. environ.

Cela ferait seulement un quarantième de sang dans l'organe.

Ce chiffre est même un maximum très large.

En appliquant cette donnée à nos dosages, nous trouvons que la présence de 1/40^{e} de sang dans les divers organes apporte une quantité d'acétone sanguine inférieure à celle trouvée dans la majorité des organes. Cette quantité serait de 0 gr. 040 et 0 gr. 047 dans nos deux expériences.

Or; tous nos organes sauf le muscle et le cœur contiennent une plus grande proportion d'acétone. *C'est donc qu'il y a passage dans les organes de l'acétone injectée dans le sang.*

Ce passage de l'acétone est maximum pour le cerveau dans nos deux cas avec des valeurs de 0 gr. 545 et 0,422.

Ces quantités sont infiniment trop élevées pour être attribuées uniquement au sang. Il faudrait pour cela envisager la présence dans le cerveau d'un tiers ou un quart de son poids de sang. Nous devons donc admettre une fixation importante et une accumulation dans le parenchyme nerveux de l'acétone apportée par le sang.

D'ailleurs le passage rapide dans le liquide céphalo-rachidien de corps cétoniques injectés milite en faveur de cette fixation sur la substance nerveuse.

La même fixation se produit, mais à un titre moindre, sur le foie, la rate, le rein, le poumon, le pancréas.

Est-ce qu'il y a simplement dépôt de l'acétone apportée par le torrent circulatoire, ou est-ce que cet excès d'acé-

tone sanguine empêche le déversement dans les vaisseaux de l'acétone formée normalement dans le parenchyme et y entraîne son accumulation ?

La question ne peut encore être résolue définitivement.

Pour ce qui est du muscle et du cœur, au contraire, la quantité trouvée est inférieure à celle qui pourrait être apportée par le sang.

Si la quantité d'acétone du sang restait intacte dans l'organe, il faudrait que la masse sanguine de ces organes, muscle et cœur, représente seulement 1/84 et 1/48 de leur poids. Ce rapport nous paraît trop faible pour être exact et nous pensons qu'il faut *conclure à une action destructrice du tissu musculaire sur l'acétone injectée dans le sang.*

Cette action destructrice se produit peut être au même titre mais moins vite dans d'autres organes à la suite de l'accumulation observée.

Nos expériences n'ont pas permis pour le moment d'établir le sort de l'acétone fixée dans les organes : est-elle détruite *in situ* ou retourne-t-elle dans le sang lorsque la concentration de celui-ci est abaissée ?

Nous espérons résoudre ce problème dans les travaux que nous poursuivons.

Actuellement et d'après les expériences ci-dessus la destruction de l'acétone nous paraît seulement évidente dans le muscle.

Cette question de la concentration des divers corps dans les tissus en dehors de la présence du sang est une question complexe mais d'un très gros intérêt.

Sans prendre une position trop ferme dans l'interprétation de nos résultats, nous tenons cependant à poser le problème et à en signaler l'importance.

Nous espérons pouvoir ultérieurement apporter grâce à notre technique de l'oxyde de carbone des résultats pro-

bants et capables d'éclairer ce point délicat de la physiologie des organes.

f) **Dosage de l'acétone dans le sang afférent et efférent des organes.** — L'action des divers organes sur l'acétone injectée dans le sang, nous a paru devoir ressortir plus complètement de l'étude du sang, avant et après la traversée de ces organes.

Nous avons donc essayé de comparer les taux acétoniques sur des échantillons de sang prélevés à l'entrée et à la sortie des organes dans un espace de temps aussi court que possible, avant la mort de l'animal, sans que la circulation ait perdu le rythme et les caractères qu'elle a chez l'animal vivant avant l'expérience.

Les organes que nous voulions étudier étaient le rein, le foie, les muscles, le poumon, le cerveau.

L'étude de l'action des muscles est facile à faire. Il suffit de prélever un échantillon de sang veineux à la saphène, ou mieux à la veine fémorale. Il donne le sang issu de masses musculaires importantes. L'obtention du sang afférent se fait par ponction de l'artère fémorale.

Pour le rein également, pas de difficultés. Le sang veineux est prélevé sur le bout périphérique de la veine rénale en réalisant le moins de stase possible. Le sang artériel est prélevé sur l'aorte au niveau de la naissance de l'artère rénale.

Le sang, allant au cerveau, ou en venant, est facile à obtenir. Il suffit de prélever d'un côté du sang veineux jugulaire et du côté opposé du sang artériel carotidien.

D'ailleurs, nos expériences nous ont montré que le sang artériel contient la même quantité d'acétone en quelques points de l'arbre artériel qu'on l'ait prélevé. Un prélèvement fait sur l'aorte évite de faire les trois prélèvements : carotidien, rénal et fémoral.

Le prélèvement est plus compliqué en ce qui concerne le foie. L'atteinte de la veine porte est facile, mais son sang

ne représente qu'une partie du sang afférent. Il faudrait, pour connaître exactement l'apport sanguin du foie, ajouter l'apport artériel de l'artère hépatique et déterminer la proportion du débit artériel et du débit porte (cela a été fait par certains auteurs : Burton-Opitz a calculé que l'apport sanguin du foie résultait pour 7/10 de la veine porte et pour 3/10 de l'artère hépatique).

Le prélèvement du sang efférent dans les veines sus-hépatiques est malaisé. Ces veines sont difficiles à atteindre dans leur court trajet avant leur abouchement dans la veine cave. De plus, l'aspiration du sang dans les veines sus-hépatiques risque d'amener du sang de la veine cave et l'échantillon prélevé ne représente plus qu'incomplètement le sang efférent hépatique.

Le prélèvement est de même assez délicat pour une étude du sang avant et après la traversée des poumons. La voie d'accès n'est pas difficile à trouver : sang veineux du cœur droit d'une part, sang artériel aortique d'autre part représentent bien l'état du sang avant et après la traversée pulmonaire. La seule difficulté consiste à prélever le sang dans le cœur droit; (on ne peut le prendre uniquement dans une veine cave, il faut que le mélange du sang des deux veines caves soit réalisé) ; l'échantillon sanguin doit être obtenu sans que les troubles dus à l'ouverture du médiastin et à l'arrêt de l'hématose aient eu le temps de troubler la circulation pulmonaire et de provoquer une stase capable de modifier l'acétonémie à ce niveau.

Afin d'apporter le minimum de troubles aux fonctions normales de l'animal étudié, le protocole de l'expérience et l'ordre des prélèvements étaient les suivants :

1° Sang veineux fémoral;

2° Sang artériel fémoral ou aortique;

3° Sang de la veine rénale (par ponction de la veine après avoir mis dès que la canule est en place, une pince

sur l'abouchement de la veine rénale dans la veine cave, de façon à éviter le reflux et l'aspiration du sang cave) ;

4° Sang de la veine jugulaire;
5° Sang de la veine porte;
6° Sang du cœur droit;
7° Sang des veines sus-hépatiques.

Les prélèvements de sang faits dans ces conditions nous ont donné les résultats suivants :

Expérience n° XVIII. — Chien, 12 kg., anesthésie au somnifène. Injection intra-veineuse de 36 cc. d'acétone dilués dans 300 cc. de sérum physiologique. Prélèvement fait cinq heures après l'injection :

Lieu de prélèvement	Aorte	Veine rénale	Veine fémor.	Veine jugul.	Cœur droit	Veine porte	Veine sus-hépat.
Acétone gr. °/₀₀.	1,676	1,669	1,671	1,670	1,691	1,674	1,678

Expérience n° XXIII. — Chien, 23 kg. 500, anesthésie pantopon, somnifène. Injection intraveineuse de 18 cc. d'acétone dilué dans 90 cc. de sérum.

Lieu de prélèvement	Aorte	Veine rénale	Veine fémor.	Veine jugul.	Cœur droit	Veine porte	Veine sus-hépat.
Acétone gr. °/₀₀.	0,528	0,520	0,526	0,514	0,532	0,588	0,524

De ces chiffres, nous retirons les données suivantes :

Le rein manifeste un pouvoir destructeur et éliminateur de l'acétone injectée, qui se traduit par un abaissement de 7 à 8 mgr. de la concentration acétonémique du sang efférent par rapport au sang afférent.

Les muscles semblent détruire l'acétone. La concentration s'abaisse après passage dans une patte de 1.676 à 1.671, et de 0,528 à 0,526. *Il ne saurait être question ici que d'une destruction par le muscle lui-même, d'une oxydation de l'acétone que nous avons déjà entrevue lors de l'étude de l'acétone des organes.*

Le cerveau retient lui aussi une quantité appréciable

d'acétone. Nous voyons la teneur du sang en acétone diminuer de 6 et 14 mgr. par litre lors de la traversée encéphalique.

Ce fait qui est à rapprocher de la rétention d'acétone notée lors du dosage dans le parenchyme nerveux et du passage rapide de l'acétone dans le liquide céphalo-rachidien confirmerait cette rétention de l'acétone au niveau de la substance cérébrale.

Le rôle d'élimination du poumon se traduit par une diminution de la teneur du sang artériel aortique par rapport au sang du cœur droit. La diminution de concentration par litre est de 15 et 4 mgr. dans les deux expériences rapportées.

Enfin, *le foie ne semble pas contribuer d'une façon importante à l'élimination des corps cétoniques.* Nous ne notons pas de diminution notable de l'acétone dans le sang sus-hépatique; c'est, au contraire, une augmentation dans la seconde expérience.

E) Devenir de l'acétone injectée.

L'étude de la fixation de l'acétone injectée et de sa disparition progressive de l'organisme, suscite la recherche des modalités de cette disparition. Nous avons vu que la fixation de l'acétone sur les divers tissus en tant qu'acétone est minime sauf en ce qui concerne la substance cérébrale :

L'acétone va donc être

soit brûlée en ses termes ultimes d'oxydation CO^2 et H^2O,

soit éliminée sans modifications par les divers organes d'excrétion,

soit transformée en d'autres corps.

Nous allons étudier ces diverses hypothèses.

La combustion de l'acétone en CO^2 et H^2O, si elle est

possible dans l'organisme, est cependant difficile, l'acétone résistant assez bien au processus d'oxydation. En tout cas, ce n'est qu'une minime quantité qui peut subir cette transformation et l'injection des fortes doses que nous avons réalisée, dépasse largement le pouvoir d'oxydation de l'organisme. Reste à étudier la possibilité de l'élimination et de la transformation de cette acétone.

a) Elimination de l'acétone injectée.

Elimination pulmonaire et rénale. — Elle débute très précocement par la voie rénale et par la voie pulmonaire à la fois.

Expérience n° XXIV. — Chien, 23 kg. 500. Anesthésie pantopon 2 cc. et somnifène 5 cc. Injection intraveineuse de 18 cc. d'acétone dilués dans 90 cc. de sérum physiologique. Injection lente, faite en 10 minutes, bien supportée avec seulement une très minime augmentation des mouvements respiratoires et des contractions cardiaques.

Prélèvements d'urine fractionnés : dix minutes après la fin de l'injection; trente minutes après; 1 h. 10 après.

Urine	Volume cc.	Acétone totale éliminée gr.	Acétone totale concentrat. gr. p. 1000	Acide β-hydroxybutyr. éliminé gr.	Acide β-hydroxybutyr. concentrat. gr. p. 1000
—	—	—	—	—	—
Témoin	200		0,019		0,081
10' après inj.	18,5	0,0058	0,318	0,003	0,183
30' — .	8	0,0028	0,357	0,002	0,268
70' — .	14	0,0068	0,491	0,003	0,236

Expérience n° XVI. — Chien, 26 kg., anesthésie pantopon 3 cc., somnifène 5 cc. Injection lente intraveineuse de 40 cc. d'acétone, dilués par 160 cc. de sérum physiologique.

Les urines sont recueillies de quart d'heure en quart d'heure par sondage. Les gaz expirés barbotent dans l'eau d'un flacon laveur; hauteur d'immersion du tube adducteur : 3 cm.

Tableau des éliminations urinaire et pulmonaire comparées :

	Elimination pulmonaire		Elimination rénale			
	Acétone	Ac. β-hydroxyb.	Acétone		Ac. β-hydroxyb.	
	Débit gr.	Débit gr.	Débit gr.	Concentration gr.p.1000	Débit gr.	Concentration gr.p.1000
Témoin... ...	0,001			0,029		0,024
Injection						
15' après...	0,061	0	0,010	0,598	0,0043	0,245
30' »	0,084	0	0,010	0,534	0,0050	0,256
45' »	0,074	0	0,006	0,507	0,0060	0,307
60' »	0,078	0	0,005	0,423	0,0078	0,619
120' »	0,251	0	0,016	0,412	0,0192	0,480

Expérience n° XIX. — Chien, 25 kg. Anesthésie pantopon 3 cc., somnifène 4 cc. Injection intra-veineuse poussée lentement de 48 cc. d'acétone dilués dans 100 cc. de sérum physiologique. Durée de l'injection 5 minutes. On recueille les urines et on fait barboter au moyen du masque l'air expiré dans l'eau d'un flacon de Wolf.

Tableau des éliminations pulmonaire et rénale :

	Elimination pulmonaire	Elimination rénale			
	Acétone	Acétone		ac. β-hydroxybutyrique	
	Débit gr.	Débit gr.	Concent. gr. °/oo	Débit gr.	Concent. gr. °/oo
Témoin.....	0,00038		0,042		0,090
Injection	(en 1 h,)				
4 h. 5 à 4 h. 10.					
16 h. 35	0,0065				
17 h. 5.....	0,0064	0,0068	1,280	0,0034	0,640
17 h. 35.....	0,0012				
18 h. 5.....	0.0022	0,0081	0,909	0,0025	0,286
18 h. 35.....	0,0028				
19 h. 5	0,0061				
19 h. 35.....	0,0149	0,0079	0.880	0,0016	0,181
lendemain 10 h	0,0122		0.340		0,112

Air expiré barbotant dans 75 cc. d'eau. Prélèvement et changement de flacon laveur toutes les demi-heures. Les urines sont recueillies à la sonde. Elles ne peuvent être recueillies chaque trente minutes en raison de la minime quantité excrétée.

A 19 h. 35, l'urine recueillie est sanglante; sans doute par infarctus rénal dû à la trop faible dilution de l'acétone injectée. Le chien ayant été conservé on n'a pu faire des vérifications anatomiques.

Expérience n° XXV. — Chien n° 6, 22 kg. Anesthésie pantopon, somnifène. Injection intraveineuse lente de 60 cc. d'acétone dilués dans 300 cc. de sérum physiologique.

Etude de l'élimination pulmonaire

	Acétone éliminée gr. par heure
Avant l'injection.....	0,001
Après la 1re heure.....	0,009
Après la 2e heure.....	0,007

Durée de l'élimination.

Expérience n° XXVIII. — Chien, 12 kg. Anesthésie somnifène. Injection de 24 cc. d'acétone dilués dans 200 cc. de sérum physiologique.

	Acétone gr. °/₀₀	Acide β-hydroxybutyrique gr. °/₀₀
Avant injection.....	0,015	0,078
6 h. après.....	0,971	0,384
42 h. après.....	0,059	0,218

Elimination biliaire. — La bile, facteur important d'élimination, devrait pouvoir jouer un rôle dans l'excrétion de l'acétone injectée. Nous avons fait des dosages sur la bile de nos chiens, injectés d'acétone, le prélèvement était fait en même temps que celui des organes.

Nous avons trouvé les chiffres suivants :

Expérience n° XXXII. — Chien, 12 kg. Anesthésie somnifène. Injection de 36 cc. d'acétone dilués dans 300 cc. de sérum physiologique.

Prélèvement 6 heures après : teneur de la bile en acétone, 0 gr. 429 ‰ alors qu'au même moment le sang renferme 1 gr. 609 d'acétone par litre et l'urine 1 gr. 257.

Expérience n° XXXVII. — Chien, 23 kg. Anesthésie pantopon somnifène. Injection de 18 cc. d'acétone dans 90 cc. de sérum. Prélèvement 2 heures après l'injection.

Acétone de la bile, 0 gr. 606 par litre alors que dans le même moment la concentration urinaire est de 0 gr. 491 par litre et la concentration sanguine de 0 gr. 462.

Ces chiffres sont réunis dans le tableau suivant :

Acétone gr. ‰	Bile	Sang	Urine
Expérience n° XXXII.	0,429	1,609	1,257
Expérience n° XXXVII	0,606	0,462	0,491

L'élimination biliaire est donc importante; elle participe d'une façon active à la défense de l'organisme.

b) *Transformation possible de l'acétone. Son rôle dans le métabolisme.* — Nous avons été frappés lors de nos déterminations d'acétone, toutes régulièrement suivies par un dosage d'acide β-hydroxybutyrique, de voir les valeurs de cet acide dans le sang, les tissus ou l'urine, augmenter après l'injection d'acétone.

Nous avons déjà donné quelques-uns de nos chiffres à propos des éliminations urinaires d'acétone. Le phénomène est également marqué dans nos dosages portant sur le sang et les tissus.

Expérience n° XVIII. — Chien, 12 kg. Anesthésie somnifène. Injection de 36 cc. d'acétone dans 300 cc. de sérum physiologique.

Concentration du Sang en :	Avant Injection gr. °/₀₀	Après 15' gr. °/₀₀	Après 4 h. gr. °/₀₀
Acétone.	0,025	2,204	1,592
Ac. β-hydroxybutyrique. . . .	0,062	0,118	0,204

Cette augmentation se retrouve à chacun de nos dosages. Nous obtenons en particulier dans cette même expérience, cinq heures après l'injection, les chiffres suivants pour les divers échantillons de sang prélevés dans des vaisseaux différents.

Teneur en	Aorte gr. p. 1000	veine rénale gr. p. 1000	v. fémorale gr. p. 1000	v. jugulaire gr. p. 1000	Cœur droit gr. p. 1000
Acétone	1,676	1,669	1,671	1,670	1,691
A β-hydroxyb..	0,163	0,212	0,233	0,227	0,202

Expérience n° XXIII déjà citée, nous avons :

Teneur en	Aorte gr. p. 1000	veine rénale gr. p. 1000	v. fémorale gr. p. 1000	v. jugulaire gr. p. 1000	Cœur droit gr. p. 1000
Acétone	0,528	0,520	0,526	0,514	0,532
A. β-hydroxyb..	0,343	0,333	0,313	0,251	0,397

Expérience n° XXXVI. — Chien, 8 kg. 100. Anesthésie pantopon somnifène. Après injection intraveineuse lente de 18 cc. d'acétone dans 100 cc. de sérum physiologique, nous observons les variations suivantes dans le sang :

Concentration du Sang	Acétone gr. p. 1000	Ac. β-hydroxybutyrique gr. p. 1000
Avant l'injection.....	0,025	0,082
30 minutes après.....	1,845	0,110
1 h. après.....	1,845	0,177
1 h. 30 après.....	1,820	0,188
2 h. 05 après.....	1,800	0,160
2 h. 35 après.....	1,670	0,165
3 h. 05 après.....	1,632	0,100
4 h. après.....	1,560	0,100
4 h. 30 après.....	1,430	0,092

Expérience n° XXXVIII. — Chien, 6 kg. 100. Anesthésie somnifène. Injection de 13 cc. d'acétone, avec

100 cc. de sérum physiologique. Nous trouvons dans le sang les variations suivantes :

Concentration du sang	Acétone gr. p. 1000	Ac. β-hydroxybutyrique gr. p. 1000
Avant l'injection.....	0,010	0,090
30 minutes après.....	1,470	0,177
1 h. 10 après.....	1,440	0,213
1 h. 40 après.....	1,535	0,568
2 h. 10 après.....	1,461	0,681
2 h. 40 après.....	1,565	0,230
3 h. 10 après.....	1,597	0,112
4 h. après.....	1,427	0,047

Cette augmentation de l'acide β-hydroxybutyrique se retrouve dans les humeurs et dans les tissus.

C'est ainsi que, dans l'expérience n° XVIII sur un chien de 12 kg., chez lequel une injection de 36 cc. d'acétone avait été faite alors que nous trouvons les valeurs suivantes des corps cétoniques dans les divers échantillons de sang,

	Acétone gr. ‰	Ac. β-hydroxybut. gr. ‰
Aorte.....	1,676	0,163
V. saphène.....	1,671	0,233
V. rénale.....	1,669	0,212
Cœur droit.....	1,691	0,202

nous trouvons dans les organes des valeurs inversées : taux d'acétone moins important, peu différent de celui qui peut être attribué à la présence de sang, taux d'acide β-hydroxybutyrique beaucoup plus élevé que celui du sang.

	Acétone gr. ‰	Ac. β-hydroxybut. gr. ‰
Rein	0,155	1,563
Poumon	0,112	0,333
Cerveau	0,189	0,888
Muscle	0,019	0,951
Foie	0,033	1,964
Pancréas	0,212	0,682
Rate	0,131	1,281
Cœur	0,545	1,044

Comment expliquer ce phénomène ? Il est peut-être difficile d'admettre une transformation de l'acétone en acide β-hydroxybutyrique. Quoique la transformation de l'acide acétyl-acétique en acide β-hydroxybutyrique soit réalisée dans l'organisme (expériences de BLUM, DAKIN, FRIEDMANN et MAASE) il faudrait pour arriver à l'acide acétyl-acétique, une réaction synthétique par fixation d'un chaînon carboné. Peut-être pourrait-elle se faire par le passage à l'acide acétique capable lui-même de se transformer en acide diacétique (expériences de perfusion hépatique de LOEB), ou à l'acide glycolique reconnu par EMDEN capable de former de l'acide acétyl-acétique.

Un second aspect du problème consiste à envisager l'augmentation de l'acide β-hydroxybutyrique formé comme une déviation du métabolisme normal. La brusque inondation du milieu intérieur par l'acétone, perturberait le métabolisme normal des acides gras et arrêterait celui-ci au stade β-hydroxybutyrique. Il y aurait là en quelque sorte un processus de défense de l'organisme tendant à ne pas augmenter par une nouvelle production la quantité d'acétone déjà anormalement abondante.

Enfin, un autre phénomène intéressant que nous avons pu noter, consiste *dans l'augmentation possible de la glycémie sous l'influence de l'injection d'acétone.*

Nous avons observé deux fois cette modification chez le chien sans pouvoir la reproduire au cours de deux nouvelles expériences.

Dans nos expériences n° XXXVIII et n° XXXVI faites sur deux chiens du poids respectif de 6 kg. 100 et 8 kg. 100, l'injection de 13 et de 18 cc. d'acétone dilués au cinquième, a provoqué une augmentation de la glycémie décelée au bout de la première demi-heure et qui a persisté tout le temps de l'expérience pendant près de quatre heures.

C'est ainsi que nous avons obtenu les chiffres suivants :

Glycémie gr. p. 1000	Avant l'injection	Temps après l'injection						
		40'	1 h. 10	1 h. 40	2 h. 20	2 h. 45	3 h. 15	3 h. 45
Ex. n° XXXVIII	0,96	1,41	1,33	1,33	1,11	1,18	1,21	1,38
Ex. N° XXXVI	1,08	1,75	1,45	1,69	1,35	1,48	1,49	

Dans des expériences de contrôle nous avons trouvé :

Expérience n° XLII : aucune modification de la glycémie et même une baisse légère, rapide et passagère, attribuée à la dilution du sang par l'injection du sérum. L'injection à ce chien de 12 kg., de 24 cc. d'acétone, dans 200 cc. de sérum, a modifié comme suit les chiffres de la glycémie :

Glycémie :

Avant.....	1,105	gr. par litre
15 minutes après.....	0,975	—
4 heures après.....	0,995	—

Expérience n° XLVI. Elle nous montre une augmentation très faible de la glycémie passant de 0 gr. 98 à 0 gr. 104 ‰.

Cette augmentation doit sans doute, lorsque nous l'observons, être fonction de l'état des réserves de glycogène hépatique au moment de l'expérience. Peut-être, les résultats observés varient-ils avec les divers moments des périodes digestives.

Si cet accroissement de la glycémie est confirmé par de nouvelles expériences, il montrera d'une façon nette l'importance des hydrates de carbone dans la destruction des corps cétoniques; il montrera en outre, une fois de plus, que ce n'est pas dans le foie que se fait cette destruction, mais au niveau des autres organes : rein, muscle, poumon, auxquels est nécessaire une plus grande valeur de la glycémie et de l'apport du sucre issu du glycogène hépatique pour réaliser la combustion des corps cétoniques.

RÉSUMÉ

L'injection intraveineuse de grosses quantités d'acétone qui ne présente pas d'effet toxique amène une répartition inégale entre les globules et le plasma. L'acétone plasmatique est environ double de l'acétone globulaire.

L'injection d'acétone dans le sang est suivie d'un passage rapide dans les humeurs (liquide céphalo-rachidien).

Le brusque accroissement expérimental de l'acétonémie amène l'augmentation de l'acétone dans certains organes, cerveau, foie, poumon, rein, rate, pancréas.

L'influence perturbatrice du sang ne suffit pas à justifier les taux d'acétone observés dans ces organes. L'accroissement de l'acétone tissulaire peut tenir soit à un passage et à une mise en dépôt de l'excés d'acétone du sang, soit à une non élimination vers le sang de l'acétone normalement formée dans le métabolisme de l'organe.

Le muscle et le cœur au contraire des autres organes présentent une teneur très basse en acétone. Cette teneur pourtant supérieure à celle des muscles en dehors de l'injection d'acétone, paraît démontrer une action destructrice particulièrement intense du muscle et du cœur vis-à-vis de l'acétone. La même action destructrice peut être dévolue à d'autres organes, mais moins intense, elle ne suffit pas à éviter l'accumulation succédant à l'injection massive.

L'étude du sang artériel et du sang veineux des divers organes nous montre un rôle d'élimination ou de destruction pour le rein et les poumons. Elle confirme l'action destructrice des muscles.

Le rôle du foie n'a pu ressortir avec netteté de nos déterminations.

L'acétone injectée reste longtemps dans l'organisme.

L'acétonémie physiologique est à peine rétablie au bout de 40 heures.

L'élimination qui débute très précocement, se fait en quantité équivalente par le rein et les poumons, puis à un degré moindre par la bile.

L'injection d'acétone a entraîné une augmentation notable de l'acide β-hydroxybutyrique du sang, des organes et de l'urine.

Sans pouvoir démontrer une transformation réversible de l'acétone en corps cétogènes, nous pensons que l'énorme inondation de l'organisme, réalisée par l'injection massive d'acétone, dévie et arrête au stade β-hydroxybutyrique le métabolisme normal des acides gras.

IV. Injection d'acide butyrique à des animaux sains.

A) Technique des injections.

L'acide butyrique était injecté à l'état de butyrate de soude neutralisé très exactement et stérilisé; l'injection était faite par voie intraveineuse chez le chien, par voie sous-cutanée chez le lapin. Nous n'avons pu réaliser qu'un petit nombre de ces injections, ne nous permettant d'apporter que quelques résultats.

B) Protocoles d'expérience.

a) *Injection unique.*

Expérience n° LI. — Chien, 12 kg. Injection intraveineuse de 6 cc. d'acide butyrique saturés avec de la soude, et dilués à 100 cc. avec du sérum physiologique. Anesthésie pantopon somnifène.

Prélèvement de sang et d'urine avant l'injection et quatre heures après.

gr. p. 1000	Avant l'injection			4 h. après l'injection		
	Urine	Plasma	Globules	Urine	Plasma	Globules
	—	—	—	—	—	—
Acétone totale..	0,013	0,012	0,003	0,012		
A. δ-hydroxyb..	0,068	0,039	0,013	0,304	0,076	

Expérience n° LV. — Chien berger, 22 kg. 500. Anesthésie pantopon 3 cc., somnifène 6 cc. Injection intraveineuse de 100 cc. de solution de butyrate de soude. Cette solution est telle que 2 cc. 25 correspondent à 1 gr. d'acide butyrique, soit une quantité injectée dans notre expérience, de 44 gr. 4 d'acide butyrique, c'est-à-dire 2 gr. par kilog. L'injection paraît bien tolérée au début; nous avons fait un prélèvement de sang et d'urine avant l'injection.

Une heure après, nous notons un ralentissement considérable du rythme respiratoire. Nouveaux prélèvements une heure trente après l'injection. La mort de l'animal survient une heure quarante après le début de l'expérience.

Nous avons étudié la fixation des produits d'oxydation de l'acide butyrique sur le sang et les organes, et leurs éliminations pulmonaire, urinaire et biliaire.

Voici l'ensemble de nos résultats pour le sang et pour l'urine :

Présence dans le sang :

Sang	Acétone	Ac. β-hydroxybut.
	gr. ‰	gr. ‰
Sang avant injection....	0,006	0,045
30′ après l'injection....	0,011	0,136
1 h. après l'injection...	0,005	0,118
Elimination urinaire :		
Urine		
Avant l'injection.....	0,017	0,071
1 h. après l'injection....	0,052	5,959

Elimination biliaire :

	Bile	
Post-mortem 2 h. après.	0,105	2,310

Elimination pulmonaire. — Elle n'a pas dépassé les limites ordinaires physiologiques. L'air expiré ayant barboté durant une heure dans un flacon de WOLF, après l'injection, nous avons trouvé dans l'eau du flacon laveur 0 gr. 0005 d'acétone.

Présence dans les organes :

	Acétone totale gr. p. 1000	Acide β-hydroxybutyrique gr. p. 1000
Rein.....	0,136	1,390
Poumon.....	0,049	1,112
Foie.....	0,097	2,842
Rate.....	0,069	0,878
Cœur.....	0,031	1,198
Cerveau.....	0,124	0,636

Nous trouvons ici des chiffres supérieurs à ceux du sang, pour la teneur des organes tant en acétone totale qu'en acide β-hydroxybutyrique. *La plus grande quantité d'acide β-hydroxybutyrique est contenu dans le foie.* Ceci est en accord avec les conclusions d'EMBDEN, BLUM, BAUMGARTER et POPPER, qui font du foie le principal organe formateur de corps cétoniques. Le cerveau, présente une teneur en acide β-hydroxybutyrique basse, alors que son taux d'acétone totale est plus élevé que pour les autres organes. Nous ne pensons pas que, dans ce cas, il puisse y avoir une cause d'erreur due à l'influence perturbatrice du sang circulant puisque nous trouvons des valeurs nettement supérieures aux siennes propres.

La quantité d'acétone totale trouvée est relativement basse même dans le rein et le cerveau qui ont les teneurs les plus fortes. Cela semblerait indiquer chez ce chien une

prédominance de formation de l'acide β-hydroxylé, en l'espèce l'acide β-hydroxybutyrique, sur l'acide cétonique l'acide diacétique. Cette relation se retrouve dans l'urine et dans la bile qui paraît ici jouer un rôle d'élimination important.

b) *Injections répétées.*

Expérience n° LVII. — Lapin IV, 2 kg. 300. Injection quotidienne sous-cutanée pendant quatre semaines, d'une solution de butyrate de sodium, telle que 2 cc. 25 de solution correspondent à 1 gramme d'acide butyrique.

Les doses injectées ont été de 3 cc. 5 (1 gr. 55 d'acide butyrique) la première semaine, de 4 cc. la seconde, de 4 cc. 5 la troisième (soit 2 gr. d'acide butyrique par jour). Cette dernière dose a été continuée deux semaines.

Examen du sang, des urines et des organes 48 heures après la dernière injection.

	Acétone totale gr. ‰	Ac. β-hydroxybut. gr. ‰
Examen du sang :		
Sang total.	0,005	0,652
Globules.	0,002	0,414
Plasma.	0,008	0,832
Examen des urines :		
Urines.	0,117	0,351
Examen des organes :		
Foie.	0,042	2,363
Cerveau.	0,346	0,519
Muscle.	0,036	1,317
Rein.	0,094	0,830

L'examen de ces résultats montre :

— *La transformation de l'acide butyrique injecté en*

ses produits intermédiaires d'oxydation, acide β-hydroxybutyrique et acide diacétique ou acétone;

Ces corps se trouvent en quantité inégale :

dans l'urine,
dans le sang,
dans les organes.

— *La lenteur de l'oxydation des doses d'acide butyrique injectées :* les produits de transformation de ce corps sont encore retrouvés 48 heures après la dernière injection.

En comparant les chiffres des divers dosages, nous remarquons :

— La présence dans le sang d'une quantité très faible, et quasi-normale d'acétone totale et d'une quantité beaucoup plus importante d'acide β-hydroxybutyrique;

— *La présence dans les organes d'acétone et d'acide β-hydroxybutyrique* à des concentrations nettement supérieures à celles du sang.

Ces concentrations dans les organes présentent des variations importantes :

L'acide β-hydroxybutyrique est maximum dans le foie (2 gr. 363), *puis dans le muscle.* Ces concentrations sont plus faibles dans le rein et le cerveau; inversement, les valeurs trouvées pour l'acétone croissent du muscle au foie puis au rein et au cerveau.

Il semble donc qu'il y ait un balancement entre la concentration en acétone et acide β-hydroxybutyrique; les organes renfermant peu de l'un renferment beaucoup de l'autre et inversement.

Cela peut être interprété dans le sens d'une transformation importante de l'acide β-hydroxybutyrique en acide diacétique et acétone par le cerveau et le rein, ou, au contraire, comme une moins grande transformation en acide β-hydroxybutyrique de l'acide diacétique formé en

premier lieu. Dans ce second cas, le foie et le muscle manifesteraient un pouvoir de transformation plus intense.

La très faible teneur du sang en acétone totale peut être attribuée au pouvoir destructeur des globules rouges vis-à-vis de l'acide diacétique (GRÉGOIRE).

L'urine contient des doses assez élevées d'acide β-hydroxybutyrique et d'acétone, plus importantes pour le premier de ces corps.

L'ensemble de ces résultats confirment ceux que nous avons trouvés dans l'expérience précédente (n° LV).

Nous rapporterons plus loin l'examen anatomo-pathologique des organes de cet animal.

RÉSUMÉ

L'injection massive d'acide butyrique s'est montré toxique à la dose de 2 grammes par kilo.

Elle a entraîné dans le sang, au cours de nos expériences, une augmentation plus marquée pour l'acide β-hydroxybutyrique que pour l'acide diacétique et l'acétone.

L'excès d'acide β-hydroxybutyrique est manifeste dans l'urine et dans la bile, l'acétone est augmentée dans de moins fortes proportions.

L'accroissement des produits d'oxydation de l'acide butyrique est plus marquée dans les organes que dans le sang, surtout en ce qui concerne le foie, avec prédominance de l'acide β-hydroxybutyrique sur l'acide cétonique.

Les injections minimes et prolongées d'acide butyrique faites par voie sous-cutanée amènent à des résultats analogues :

même disproportion de l'acide β-hydroxybutyrique et de l'acétone totale du sang,

même prédominance de l'acide β-hydroxybutyrique dans les organes, et surtout dans le foie, puis dans le muscle et le rein,

même supériorité de l'excrétion hydroxybutyrique urinaire.

La destruction complète de l'acide butyrique est lente. Les produits intermédiaires de son oxydation sont encore abondants dans l'organisme injecté 48 heures auparavant.

Résumé et conclusions de nos recherches sur le métabolisme des corps cétoniques dans l'organisme sain.

L'étude du métabolisme des corps cétoniques dans l'organisme normal nous a montré :

dans le sang de l'homme et des chiens normaux, la présence physiologique de quantités très faibles de corps cétoniques inégalement réparties dans le plasma et les globules;

dans les organes normaux la présence des corps cétoniques en quantités équivalentes ou un peu supérieures à celles du sang;

l'élimination à la fois pulmonaire et rénale de l'acétone;

l'élimination rénale de l'acide β-hydroxybutyrique;

la possibilité d'un élimination biliaire de ces corps.

L'injection intraveineuse d'une importante quantité d'acétone nous a permis d'aller plus avant dans la connaissance de son métabolisme :

l'acétone injectée se répartit inégalement entre globules et plasma, ce dernier en contenant deux fois plus que les premiers.

l'injection est suivie d'un passage très rapide dans les humeurs (liquide céphalo-rachidien), l'urine et l'air expiré.

Elle augmente également la présence de l'acétone dans certains organes : cerveau, foie, poumon, rein, rate, pancréas.

L'influence perturbatrice du sang ne suffit pas à justifier les taux d'acétone observés dans ces organes. L'accroissement de l'acétone tissulaire peut tenir, soit à un passage et à une mise en dépôt de l'excés d'acétone du sang, soit à une non élimination vers le sang de l'acétone normalement formée dans le métabolisme de l'organe.

Le muscle et le cœur au contraire, par leur concentration très basse en acétone, montrent un pouvoir destructeur particulièrement intense.

Le même pouvoir destructeur peut être dévolu à d'autres organes, mais il est moins intense : il ne suffit pas à éviter l'accumulation succédant à l'injection massive.

L'étude pour chaque organe du sang afférent et efférent confirme l'action destructrice des muscles et montre pour le cœur et le poumon un rôle de destruction et d'élimination.

L'acétone injectée persiste plus de 40 heures dans le sang.

L'élimination qui débute très précocement, se fait en quantités équivalentes par le rein et le poumon puis à un degré moindre par la bile.

L'injection d'acétone a entraîné une augmentation notable de l'acide β-hydroxybutyrique du sang, des organes et de l'urine.

Sans pouvoir démontrer une transformation réversible de l'acétone en corps cétogènes, nous pensons que l'énorme inondation de l'organisme, réalisée par l'injection massive d'acétone, dévie et arrête au stade β-hydroxybutyrique le métabolisme normal des acides gras.

L'injection d'acide butyrique amène dans l'organisme injecté la formation d'acide β-hydroxybutyrique, d'acide diacétique et d'acétone.

L'acide β-hydroxybutyrique prédomine à la fois dans le sang, les organes et l'urine. Il est surtout abondant dans le foie (dont le pouvoir cétogène intense est ainsi vérifié) puis dans le muscle et le rein. Le cerveau est moins riche en acide β-hydroxybutyrique mais contient beaucoup plus d'acétone totale.

Le sang renferme une quantité importante d'acide β-hydroxybutyrique mais très peu d'acétone totale. Nous pensons devoir attribuer ce fait à l'action destructrice des globules rouges sur l'acide diacétique.

L'injection répétée de petites doses d'acide butyrique amène une imprégnation de l'organisme encore très manifeste 48 heures après la cessation des injections.

DEUXIÈME PARTIE

Le Métabolisme des Corps cétoniques dans l'organisme diabétique

CHAPITRE PREMIER

Travaux antérieurs

SOMMAIRE

I. **DÉFINITIONS**

II. **NOTION D'ACÉTONÉMIE CHEZ L'HOMME DIABÉTIQUE.**

III. **L'ACÉTONÉMIE CHEZ LE CHIEN DIABÉTIQUE**

IV. **CAUSES DE LA CÉTOACIDOSE DIABÉTIQUE**

A) Hypothèse du défaut de combustion des corps cétoniques.

B) Hypothèse de l'excès de formation des corps cétoniques.

C) Tentatives d'explications du défaut de destruction des corps cétoniques.

1° Perturbation de l'action anticétogène des diverses classes d'aliments.

a) Perturbation de l'action anticétogène des hydrates de carbone :

α Identité et différence des diverses acétonémies.

β Arguments de la conception dualiste.

γ Arguments de la conception uniciste.

δ Facteurs de l'action anticétogène des glucides.

b) Rôle cétogène ou anticétogène des autres aliments :

α) Rôle des graisses.

β) Rôle des albumines.

c) Rôle des associations d'aliments.

2° Perturbation du métabolisme azoté.

3° Rôle de l'insuffisance diastasique ou hormonique.

V. LES MANIFESTATIONS DU TROUBLE DU MÉTABOLISME DES CORPS CÉTONIQUES.

A) Elimination urinaire :

Dans le diabète humain.

Dans le diabète expérimental du chien.

B) Elimination pulmonaire.

C) Elimination biliaire.

D) Présence des corps cétoniques dans le sang.

E) Présence dans les organes.

CONCLUSIONS.

CHAPITRE PREMIER

Travaux antérieurs

I. Définitions

Le sujet diabétique présente une incapacité plus ou moins grande à utiliser le glucose.

Il présente en outre dans certains cas un trouble spécial du métabolisme caractérisé par la production anormale des corps cétoniques.

On le désigne par les termes d'acétonémie, d'acidose (NAUNYN) ou de céto-acidose; il entraîne chez le diabétique, outre l'accumulation des corps cétoniques, des manifestations pathologiques dues à la fonction acide et aux propriétés toxiques de l'acide acétylacétique et de l'acide β-hydroxybutyrique.

Nous verrons plus loin quelle est la relation qui peut exister entre ces deux troubles.

II. La notion d'acétonémie chez le diabétique.

Chez l'homme diabétique la notion d'acétonémie est acquise depuis longtemps.

BRAND en 1850 avait déjà remarqué l'odeur chloroformique particulière que présentent l'urine et l'haleine de certains diabétiques. Cette odeur fut attribuée à l'acétone par PETTERS (1857). Il réussit même à l'isoler par distillation de l'urine d'une femme morte de coma diabétique.

L'acétone ainsi trouvée dans l'urine ne tarda pas à être recherchée et découverte dans le sang. C'est LAMBL qui le premier put l'y mettre en évidence.

Déjà on remonte aux sources pathogéniques et étiologiques et KAULICH, qui confirme l'opinion de PETTERS, (1860) attribue aux troubles digestifs fréquents dans le diabète, un rôle dans la production d'acétone.

Comment cet acétone existe-t-elle dans le sang des diabétiques ? A l'état d'éthyldiacétate de soude pour les uns (RUPSTEIN), sous forme d'éther éthyldiacétique pour les autres (QUINCKE, BUHL).

L'acétone découverte et considérée comme un produit très anormal fut déclarée toxique par KUSSMAUL et celui-ci conclut à l'identité du coma diabétique et de l'intoxication cétonique. Cette théorie bien que soutenue par FORSTER, PENZOLDT, DE GENNES fut combattue par la plupart des auteurs de l'époque et surtout par LEROUX, FRERICHS, von JAKSCH, LÉPINE.

La présence d'acide diacétique et d'acide β-hydroxybutyrique chez le diabétique a été reconnue plus tardivement.

Il faut arriver aux travaux de STADELMANN identifiant l'acide trouvé dans les urines diabétiques avec l'acide crotonique, produit de déshydratation de l'acide β-hydroxybutyrique, puis à ceux de KULZ et à ceux de MINKOWSKI, pour que soit reconnue d'une façon certaine la présence de l'acide β-hydroxybutyrique chez le diabétique.

Le rôle important de cet acide dans les manifestations de diabète et la production du coma ne sera établie qu'un peu plus tard par les travaux échelonnés entre 1897 et 1901 de GEELMUYDEN, MAGNUS-LÉVY, SCHWARZ.

Il ressort de ces travaux et de ces recherches cliniques et expérimentales que dans le diabète grave de l'homme, le défaut d'utilisation de glucose s'accompagne de la production de corps cétoniques pouvant entraîner le coma.

III. L'acétonémie chez le chien diabétique.

Chez le chien dépancréaté au contraire la présence d'acétone et de corps cétogènes fut longtemps contestée par de nombreux expérimentateurs. MINKOWSKI avait bien observé l'apparition d'acide diacétique et d'acide β-hydroxybutyrique à côté de l'acétone dans l'urine de ces chiens dépancréatés, mais il jugeait la présence de ces corps cétoniques inconstante et ne constituant en quelque sorte qu'une complication du diabète expérimental. L'étude du diabète phloridzinique chez le chien a démontré à VON MERING la présence de corps cétoniques dans l'urine des chiens phloridzinés.

De même BAER avait observé une très légère acétonurie chez le chien dépancréaté, mais voici que HAMMARSTEN, citant GEELMUYDEN et VOIT, décèle une différence essentielle entre l'acidose du chien et celle de l'homme. La cétose du chien diminue par le jeûne alors que celle de l'homme augmente dans les mêmes conditions. A la suite de ces premières observations, les travaux se multiplient et augmentent les arguments de chacune des deux théories ébauchées.

D'après la première de ces théories, le diabète humain et le diabète pancréatique expérimental du chien n'ont aucune analogie en dehors de l'hyperglycémie et de la glycosurie. Les chiens dépancréatés meurent d'inanition et jamais de coma. Si l'on trouve en général de l'acétone dans l'urine de ces chiens, la présence de l'acide diacétique et de l'acide β-hydroxybutyrique y serait exceptionnelle quel que soit le régime alimentaire employé.

Cette hypothèse est soutenue par BRUGSH, MOHR, BRUGSH et BAMBEY.

L'autre théorie au contraire admet la production chez

le chien dépancréaté d'une acidose en tous points comparable à celle de l'homme mais moins intense.

Elle s'appuie sur de nombreux travaux expérimentaux apportant des arguments importants.

Les plus nombreux émanent de l'Ecole Montpelliéraine : Azémar, Hedon, Lisbonne, Gondard, d'accord avec d'autres physiologistes Allard, Bierry et Rathery, trouvent constamment de l'acétone dans l'urine des chiens dépancréatés. L'acétonurie quoique peu élevée est un phénomène aussi constant et aussi caractéristique que la glycosurie.

L'élimination de l'acide β-oxybutyrique est supérieure à celle de l'acétone chez les chiens dépancréatés par Bierry et Rathery, et soumis au régime carné. Variable avec les animaux, cette excrétion d'acide β-hydroxybutyrique, apparaissant dès le premier ou le second jour après l'ablation du pancréas ou de la greffe pancréatique, renseigne plus complètement que l'acétonurie sur l'état d'acidose du chien.

La constance de ces éliminations de corps cétoniques traduirait la constance d'une acidose nette mais peu accentuée chez le chien dépancréaté (Lisbonne, Hedon).

Cette acidose du chien est rendue plus nette depuis que la thérapeutique insulinienne permet de maintenir en bon état les chiens dépancréatés puis de déclancher à volonté par sa suppression les accidents diabétiques.

La suppression brusque de l'insuline chez le chien bien nourri en dehors de tout choc opératoire détermine une acidose nette (Hedon).

Hedon a pensé que ces accidents que l'on n'observe pas habituellement dans le diabète pancréatique expérimental sont dus à ce que les troubles métaboliques dus à l'insuffisance hépatique surviennent brutalement chez un animal pourvu d'abondantes réserves et en pleine santé.

La question de l'acidose du chien paraît donc bien résolue grâce à ces divers travaux et c'est la théorie de la similitude des deux acidoses de l'homme et du chien qui semble la plus exacte.

En résumant les divers travaux que nous avons cités, nous pouvons conclure avec GONDARD que :

L'acidose existe chez le chien, décelée par l'augmentation de l'acétonurie physiologique et par l'élimination d'acide β-hydroxybutyrique. On ne peut donc baser sur l'absence d'acidose une différence essentielle entre le diabète humain et le diabète pancréatique expérimental.

Par conséquent, « l'étude de l'acidose qui se développe au cours du diabète expérimental peut être profitable à la pathologie humaine ».

IV. **Causes de la cétoacidose diabétique**

Cette cétoacidose du diabète tant clinique qu'expérimentale étant établie, les auteurs ont recherché quelle pouvait en être la cause.

Des hypothèses diverses furent d'abord émises, simples vues de l'esprit basées parfois sur l'observation mais manquant toujours de la nécessaire vérification expérimentale.

La production d'acétone chez le diabétique avait d'abord été attribuée par KAULICH aux troubles digestifs et à la constipation.

PETTERS et KAULICH se basant sur les idées de BECHAMP pensent que, chez le diabétique privé d'hydrates de carbone, le sucre formé par le foie et éliminé par le suc digestif subit dans l'estomac la fermentation alcoolique et acétique et que finalement il y a production d'acétone par transformation de l'acide acétique en gaz carbonique et acétone.

Préparant et pressentant les interprétations plus précises qui vont suivre, JOENICKE en 1881 attribue sans l'ex-

pliquer un rôle au régime carné dans la production de l'acétone puis Boeck et Slosse pensent également au rapport de l'acétone produite avec la richesse de l'alimentation avec les substances azotées.

Puis à mesure que les progrès de la technique chimique et de l'expérimentation biologique permettent une étude plus complète du métabolisme, une autre conception physiologique remplace les anciennes hypothèses.

L'acétone, considérée jusqu'alors comme l'expression d'une déviation vicieuse de la désassimilation, est en réalité d'après Von Jaksch un produit normal et constant du métabolisme qui proviendrait de la décomposition des substances albuminoïdes.

Désormais et grâce aux travaux de Petren et Odin, de Geelmuyden, Magnus-Lévy, Shaffer, Baer et Blum, Labbé et Népveux, la cétoacidose est considérée comme une perturbation d'un processus normal du métabolisme physiologique.

Cette notion tient surtout à la connaissance plus nette que l'on a du métabolisme normal et du mode de formation puis de destruction des corps cétoniques dans le catabolisme des acides gras.

Le problème cependant n'est pas encore complètement élucidé.

Deux questions restent posées :

1° L'acidose diabétique est-elle comparable aux autres acétonémies observées chez le sujet normal, au cours du jeûne hydrocarboné et complet, ou au cours de divers états pathologiques :

vomissements cycliques de l'enfance,
maladies du foie,
cardiopathies décompensées,
suites opératoires,
infections.

2° L'acidose diabétique provient-elle d'un excès de formation ou d'un défaut de destruction des corps cétoniques issus de la dégradation incomplète des acides gras à atomicité paire.

Ces deux hypothèses ont été soutenues. Nous les étudierons d'abord et nous examinerons à la lumière des travaux déjà faits la valeur de chacune d'elles.

A) Hypothèse du défaut de combustion des corps cétoniques chez le diabétique. — C'est la plus généralement admise. La plupart des auteurs pensent que l'acétonémie augmentée des diabétiques provient d'un trouble dans la combustion normale des corps cétoniques et dans le passage aux termes ultimes de l'oxydation. Cette hypothèse repose sur un certain nombre de faits expérimentaux.

Les expériences de perfusion réalisées sur le foie ont montré à Pribram, à Friedmann et Maase que le foie est le siège de formation et de destruction des corps cétoniques et que l'excès d'acétone noté à la sortie du foie provient surtout d'un défaut de combustion.

De plus, les expériences de Baer et de Blum, sur le chien qui vient de subir la narcose chloroformée, celles de Schwarz, Magnus-Lévy, Neubauer, sur les diabétiques montrent que les sujets sains sont capables de brûler les corps acétoniques tandis que les diabétiques le sont moins.

Enfin, l'acide acétylacétique injecté à des chiens normaux et dépancréatés par Chaikoff et Soskin (1928-1929) reste plus longtemps dans le sang des animaux dépancréatés malgré le fait que les muscles des diverses espèces d'animaux utilisent l'acétone avec une égale facilité. Mais la démonstration directe de l'impuissance du foie malade à détruire les corps acétoniques n'a pas été donnée (M. Labbé).

B) Hypothèse de l'excès de formation des corps cétoniques chez le diabétique. — Cette hypothèse est soutenue par un certain nombre d'auteurs. Elle s'appuie sur quelques faits expérimentaux et surtout sur le fait que l'on n'a pas pu mettre en évidence d'une façon certaine la diminution du rôle destructeur du foie vis-à-vis des corps cétoniques.

Grâce à cet argument négatif, les auteurs concluent à l'exactitude de l'hyperproduction.

Argument positif. — L'hypothèse s'appuie sur le fait expérimental suivant : après avoir perfusé le foie d'animaux phloridzinés ou dépancréatés, Embden et Lattes constatent un enrichissement en acétone beaucoup plus grand qu'après la traversée du foie normal. Ces expériences furent d'ailleurs confirmées par d'autres expériences d'Embden et de ses collaborateurs Salomon, Schmidt, Oppenheimer, Almagia et Kalberlah et par Masuda et Loeb.

La même conclusion est obtenue d'autre part par Chaikoff et Soskin à savoir que le foie des chiens dépancréatés produit des corps cétoniques.

Arguments négatifs. — L'aptitude du foie et du muscle des animaux dépancréatés à détruire l'acide diacétique n'a pas paru diminuée à Embden et Michaud par rapport aux organes normaux. De même Snapper et Grunbaum peuvent provoquer par perfusion du foie de chien dépancréaté la transformation en acide diacétique d'une partie de l'acide β-hydroxybutyrique contenu dans le liquide de perfusion.

Cependant ces expériences ne seraient pas concluantes parce que le foie ferait plutôt une fixation de corps cétoniques à l'intérieur de son parenchyme qu'une destruction véritable qui serait dévolue au rein et au muscle (Snapper et Grunbaum).

L'argument n'est pas infirmé par ce changement : ces mêmes auteurs montrent que les reins et les muscles des animaux acidosiques n'ont pas perdu eux non plus la capacité d'oxyder les corps cétoniques et concluent que l'acidose diabétique résulterait d'une production exagérée plutôt que d'un défaut de destruction des corps cétoniques.

En dehors de ces quelques auteurs, l'hyperproduction des corps cétoniques n'a pas parue suffisante à la majorité des auteurs qui s'accordent au contraire, pour voir dans le défaut de destruction des corps cétoniques la cause de l'acétonémie des diabétiques.

Reste donc à élucider le mécanisme et la cause de ce manque de destruction des corps cétoniques.

C) Tentatives d'explication du défaut de destruction des corps cétoniques. — Trois groupes d'explications ont été proposés pour expliquer le défaut de dégradation des noyaux cétogènes des lipides et des protides.

Ces explications se rapportent :

1° Aux perturbations de l'action anticétogène des diverses classes d'aliments, en particulier des glucides;

2° Au trouble du métabolisme azoté;

3° A une insuffisance diastasique ou hormonique.

1° PERTURBATION DE L'ACTION ANTICÉTOGÈNE DES DIVERSES CLASSES D'ALIMENTS.

a) Perturbation de l'action anticétogène des hydrates de carbone.

Pour la plupart des auteurs, depuis les travaux de Rubner, Landergreen, Shaffer, le fonctionnement normal du métabolisme hydrocarboné est indispensable à la combustion totale des radicaux gras provenant des graisses et des albumines.

La dégradation complète en CO^2 et H^2O d'une quantité déterminée de graisse et d'albumine nécessite une quantité également déterminée des combustions glycosiques : les corps cétoniques cessent d'être dégradés en totalité lorsque les combustions glycosiques commencent à devenir insuffisantes (CHABANIER). Ce rôle des hydrates de carbone a été établi à la suite des observations faites sur la cétoacidose du jeûne total ou hydrocarboné.

Reste à savoir si l'acidose diabétique est identique à l'acidose du jeûne et si le mécanisme qui explique la seconde peut convenir à la première.

Nous allons envisager les faits qui ont montré le rapport entre l'apparition de la cétose et le manque d'hydrates de carbone dans l'acidose du jeûne, puis la question de l'identité ou de la différence de l'acidose du diabète et du jeûne.

Les rapports de l'acétonémie et de l'acétonurie avec le jeûne absolu sont bien établis, tant chez le sujet normal que chez le diabétique gras (LANDERGREEN, FORSNER). L'acidose ainsi provoquée peut devenir importante et s'accompagner de manifestations cliniques de précoma (E. LAMBLING, LANGSTEIN et MEYER) sans arriver pour cela aux chiffres extrêmes observés dans le diabète grave et le coma.

En outre, et ceci est un argument de valeur, le déséquilibre important réalisé dans la ration alimentaire entre l'apport glucidique et l'apport en radicaux gras, arrive à produire des éliminations de corps cétoniques comparables à celles du diabète consomptif. Le déséquilibre de la ration est réalisé par suppression complète des glucides et augmentation aussi grande que possible des protides et des lipides (LANDERGREEN et FORSNER, Régime cétogène dans l'épilepsie).

Inversement l'action anticétogène du glucose se manifeste par la diminution de l'acidose et le retour de l'acé-

tonémie et de l'acétonurie aux taux physiologiques après administration de glucose ou de substance glucoformatrice.

α) *Identité ou différence des diverses acétonémies*

L'acidose du jeûne a donc servi à révéler un mode de formation possible des acétonémies.

Il est classique d'attribuer un mécanisme identique aux diverses acétonémies observées en clinique en dehors du diabète; mais l'accord n'est pas fait en ce qui concerne l'acidose diabétique.

Deux théories s'affrontent : l'une soutient l'identité de l'acidose du jeûne et du diabète, l'autre les oppose.

Toutes deux s'appuient sur un certain nombre de faits cliniques et expérimentaux.

β) *Arguments en faveur de la conception dualiste des acétonémies.*

1° Chez l'acétonémique non diabétique, l'administration d'une certaine quantité de glucose ramène l'acétonémie au taux physiologique; chez certains diabétiques, au contraire, l'acétonémie et l'acétonurie existent alors que l'étude des bilans hydrocarbonés montre que l'organisme dispose d'une quantité importante de glucose (100 grammes et plus).

2° Alors que chez le sujet normal ou le diabétique léger, le jeûne hydrocarboné produit de l'acidose, on voit au contraire le jeûne diminuer l'acétonémie chez le diabétique du type maigre. C'est ainsi que JOSLIN voit des diabétiques ayant une tolérance nulle pour les hydrates de carbone, libérés de leur acidose après une cure de jeûne.

PETREN, von NOORDEN, M. LABBÉ, JOSLIN sont les principaux auteurs qui soutiennent ces arguments et qui abandonnent ainsi l'hypothèse d'un seul mécanisme for-

mateur des acétonémies. Celle-ci est cependant encore défendue par bon nombre de cliniciens et de biologistes.

γ) *Arguments en faveur de la conception uniciste des acétonémies.*

Cette conception d'un mécanisme unique dans la production des acétonémies avait été défendue par MAGNUS-LÉVY s'appuyant sur le fait suivant : on peut, chez le diabétique comme chez le jeûneur, écarter une acidose menaçante par l'augmentation de la ration hydrocarbonée.

Plus récemment, cette théorie univoque a été reprise par CHABANIER, LOBO-ONELL et LEBERT qui ont présenté de nouveaux arguments et ont essayé de réfuter ceux de la théorie dualiste.

Ils affirment que le mécanisme de l'acidose du jeûne suffit à expliquer l'acidose du diabète.

Le mécanisme de dégradation des substances cétogènes se ferait d'après eux chez le diabétique exactement comme chez le non diabétique avec seulement une différence d'ordre quantitatif relevant de l'abaissement de l'insulinémie.

L'acétonémie, quelle qu'en soit l'origine, serait liée à l'insuffisance des combustions glycosiques; les diabétiques comme les jeûneurs présentent une insuffisance des combustions glycosiques;

le jeûneur par suite de manque d'apport glucidique;

le diabétique parce que sa glycosurie pouvant augmenter sous la dépendance du facteur rénal et la glycémie s'abaisser d'autant, celle-ci ne se trouve plus alors suffisante pour assurer l'intégrité des combustions glycosiques. (Cette hypothèse répond aux arguments de la théorie dualiste).

L'influence paradoxale du jeûne chez le diabétique grave s'expliquerait par une diminution de la perméabilité du rein au glucose lors du jeûne. La glycémie ne

serait plus abaissée par la fuite glycosurique habituelle et se maintiendrait suffisamment élevée pour rendre complètes les combustions glycosiques. « Dès lors la destruction des réserves protéiques s'arrêtant et la quantité de cétogènes libérés se trouvant de ce fait réduite, les combustions glycosiques vont devenir suffisantes pour permettre leur dégradation totale, d'où disparition de l'acétonurie » (Chabanier, Lebert, Lobo-Onell).

Cette disparition ne serait que transitoire (Petren, Allen, Chabanier).

L'acétonurie réapparaîtrait avec la prolongation du jeûne lorsque la glycémie se déprimant par trop du fait du jeûne hydrocarboné, les combustions glycosiques redeviendraient insuffisantes par rapport à l'étiage nouveau du métabolisme des cétogènes.

Enfin une troisième hypothèse éclectique avait été proposée par Petren mais sans être basée sur des faits expérimentaux ou cliniques.

Petren admet, sans trop le démontrer, chez le diabétique une double pathogénie de l'acidose. Il y aurait d'une part une cétose commune au sujet sain et au diabétique, cétose non dangereuse due à la carence des hydrates de carbone. et d'autre part une cétose grave qui apparaît dans le diabète maigre, due à la fois à l'insuffisante combustion des hydrates de carbone et à des échanges azotés très élevés.

Quoi qu'il en soit de ces diverses théories, aucune ne nie le pouvoir anticétogène direct ou indirect des hydrates de carbone. Celui-ci paraît bien établi; aussi est-il admis par la majorité des auteurs.

Peut-on préciser davantage le rôle des hydrates de carbone et chercher à connaître les facteurs de leur action anticétogène ?

δ) *Facteurs de l'action anticétogène des glucides*

Des recherches entreprises sur ce point, il résulte que l'on peut envisager l'action des glucides se faisant :

Soit directement par le glycogène,

Soit après transformation de celui-ci en glucose.

Le glycogène lui-même et non le glucose, interviendrait d'après GEELMUYDEN, von NOORDEN, M. LABBÉ. Ces auteurs basent leur opinion sur le fait généralement admis que c'est dans le foie que les corps cétoniques sont brûlés, là où le glycogène peut intervenir le plus intensément.

Cet argument est de valeur assez faible car l'on tend à admettre à la suite de nombreux faits expérimentaux que le foie a plutôt un rôle cétogène qu'un rôle cétolytique.

Un argument plus solide se fonde sur ce que la perfusion du foie par un corps cétogène fournit une plus grande quantité d'acide cétonique quand les réserves glycogéniques du foie sont faibles (EMBDEN et WIRTH).

M. LABBÉ pense en outre que l'augmentation de glycogène hépatique sous l'action de l'insuline, qui coïncide avec une combustion plus complète des corps cétoniques, viendrait appuyer cette théorie.

La seconde théorie pense que le glycogène n'agit qu'indirectement par l'intermédiaire du glucose.

Le métabolisme glucidique interviendrait dans la destruction des corps cétoniques uniquement par la combustion du glucose (ZELLER, SHAFFER, LADD et PALMER, CHABANIER, LOBO-ONELL).

L'acidose ne serait due qu'à une diminution des combustions glycosiques.

Nous avons donc envisagé les divers aspects que présente le problème posé par la perturbation de l'action anticétogène des hydrates de carbone. Celle-ci étant admise, il convient d'étudier le rôle des autres classes d'aliments.

b) Rôle cétogène ou anticétogène des autres aliments.

Est-ce que dans un régime alimentaire mixte, les fonctions anticétogènes sont uniquement dévolues aux hydrates de carbone ? Les autres aliments protéiques ou gras sont-ils cétogènes ou anticétogènes et dans quelle mesure ?

De nombreuses opinions contradictoires ont été émises à ce sujet et la question n'est pas encore complètement résolue.

α) *Rôle cétogène des graisses*

Les graisses sont en général considérées comme des aliments très cétogènes (Geelmuyden, Magnus-Lévy, Shaffer), mais certains auteurs se refusent à les considérer comme telles.

Leur pouvoir cétogène paraît manifeste dans les expériences où l'excrétion abondante des corps cétoniques suit l'ingestion de graisse (Baer et Blum) et dans les cas, cités par Geelmuyden, Schwarz et Loeb et souvent observés en pratique, où l'absorption de beurre augmente l'acétonurie des diabétiques.

Il est vrai que les graisses n'ont pas exclusivement ce pouvoir d'augmentation de l'acétonurie diabétique que Hirschfeld, Landergreen et Magnus-Lévy ont observé sous l'action d'un régime riche à la fois en graisses et en protéines.

Sans doute un important facteur personnel intervient-il. Labbé et Nepveux trouvent des résultats variables suivant les diabétiques; le régime gras augmente la cétose chez les uns, la diminue chez les autres.

Il semble donc que les graisses sont susceptibles au moins dans certains cas de manifester un pouvoir cétogène appréciable.

Mais voici que Petren et Odin se basant sur de nom-

breuses observations de diabétiques graves sont amenés à conclure qu'un régime constitué essentiellement de beurre exerce dans la totalité des cas une action nettement anticétogène.

L'influence des divers régimes chez le chien dépancréaté, aurait montré à MAIGNON que le régime à l'huile seule abaisse l'acétonurie tandis que le régime carné l'augmente.

Ces expériences très intéressantes n'ont pas toujours été vérifiées (ALLEN). Il paraît d'ailleurs que le régime unilatéral détermine dans le métabolisme normal du diabétique des altérations telles que les résultats obtenus sont peu probants.

Il semble donc en résumé, que les faits qui confirment l'action cétogène des graisses sont trop nombreux au point de vue clinique et expérimental pour que l'on puisse nier leur valeur : les graisses auraient un pouvoir cétogène important. Les expériences de PETREN ne paraissent pas suffisamment concluantes pour infirmer cette notion. D'ailleurs PETREN lui-même note plutôt chez ses diabétiques une diminution de l'acidose, qu'une diminution de l'acétonurie. L'abaissement de l'acidose tient à une augmentation du CO^2 plasmatique, mais non à une diminution de la cétose.

De tels faits ont été interprétés par PETREN comme une conséquence de l'économie exercée grâce aux graisses dans la consommation des protéines. En réduisant le métabolisme azoté, les graisses réduisent l'acidose mais non la cétose. Celle-ci pourrait seulement être compensée dans certains cas par l'augmentation de l'excrétion cétonique à travers le rein. Dans ces cas, la courbe cétonurique et la courbe de la réserve alcaline au cours du régime gras, pourraient ainsi varier de la même façon, alors que dans la majorité des expériences elles varient en sens inverse.

β) *Rôle cétogène des albumines*

Nous avons déjà vu que les acides aminés issus de la dégradation des protides peuvent être distingués, d'après leur destin, en cétogènes et glucogènes.

Il est donc logique d'attribuer aux albumines un double rôle cétogène et anticétogène suivant leur composition en acides aminés et suivant que l'élément cétogène ou glucogénétique sera prépondérant.

Ceci peut expliquer que les albumines aient été considérées comme anticétogènes par FRIEDLANDER et HIRSCHFELD.

Ces auteurs leur reconnaissent cependant un pouvoir trois ou quatre fois moins actif que celui des hydrates de carbone.

BAER et BLUM ont vu les premiers que ce rôle anticétogène des albumines tient à la prédominance des acides aminés glycogénétiques. Cependant, le régime protéique est capable d'augmenter l'acidose et la cétose chez le diabétique ou chez le chien dépancréaté (BAER et BLUM, RINGER et LUSK) ; des expériences de perfusion hépatique conduisent EMBDEN aux mêmes conclusions, tandis que le régime protéinique amène une forte élimination de corps cétoniques urinaires chez les diabétiques de LABBÉ et NEPVEUX.

Il semble résulter des travaux de ces divers auteurs, que les protides sont en général cétogènes avec des variations assez grandes tenant à leur composition en acides aminés, glucogènes ou cétogènes. C'est ainsi que la viande, l'albumine du sérum sanguin, du lait de vache sont très cétogènes, alors que l'ovalbumine, la fibrine, la zéine le sont peu.

D'ailleurs, ces données sur la valeur cétogène et anticétogène des diverses classes d'aliments sont difficiles à définir. Un régime composé d'une seule classe d'aliments trouble le métabolisme par les conditions de nutrition anor-

males qu'il crée et conduit certainement à des conclusions erronées. D'autre part, dans les régimes mixtes, il est fort difficile de faire la part de l'action de chaque classe d'aliments. C'est pourtant dans cette voie, que se sont engagés des auteurs américains à la suite de SHAFFER.

c) **Rôle des associations d'aliments.**

Les auteurs américains attribuent de l'importance, non pas seulement au rôle cétogène ou anticétogène des diverses sortes d'aliments, considéré seuls, mais à leur ensemble et à leur rapport, dans le régime.

C'est ainsi que SHAFFER réalisant *in vitro* l'oxydation d'un mélange de glucose et d'acide acétyl-acétique par l'eau oxygénée constate que l'acide diacétique est d'autant mieux détruit qu'il y a plus de glucose.

Il arrive à cette notion, que la destruction de l'acide diacétique n'est complète qu'en présence d'une quantité égale de glucose (nous avons exposé plus haut sa théorie). Partant de là, il établit et préconise des régimes tels que leurs constituants puissent former des corps cétogènes et anticétogènes en quantité égale. Les corps cétoniques n'apparaîtraient que lorsque le rapport $\frac{\text{composés cétogènes}}{\text{composés glucogènes}}$ devient supérieur à l'unité.

Mais cette hypothèse séduisante n'a pas été vérifiée par la pratique clinique. Malgré les modifications de HUBBARD et de WRIGHT, de WOODYATT, de LADD et de PALMER, l'application de ces formules n'a pu encore conduire qu'à des échecs. Aussi M. LABBÉ a-t-il pu conclure : « L'acidose du diabète ne résulte pas uniquement du régime; il est illusoire de vouloir représenter par une formule mathématique un trouble du métabolisme aussi complexe que celui observé dans l'acidose diabétique. »

Cette complexité dans le trouble du métabolisme diabétique est, en effet, une de ses caractéristiques. Toutes les

fonctions y paraissent plus ou moins troublées : fonctions d'utilisation des glucides, fonctions d'assimilation et de destruction des acides gras, conduisant à l'acétonémie, et enfin fonctions d'assimilation azotée. Ce dernier métabolisme est constamment perturbé dans le diabète grave et c'est ce qui a conduit certains auteurs à voir en lui l'origine du défaut de dégradation des noyaux cétogènes, protidiques et lipidiques.

2° PERTURBATION DU MÉTABOLISME AZOTÉ

Certains auteurs envisagent que l'acidose diabétique est sous la dépendance du trouble du métabolisme azoté.

Petren pense que l'acidose résulte directement d'un trouble du métabolisme azoté. L'acidose apparaîtrait dès que l'élimination urinaire de l'azote total dépasse 3 grammes. Les graisses, nous l'avons dit, auraient pour cet auteur un rôle antiacidosique parce qu'elles épargnent le métabolisme azoté.

En dehors de cette action antiacidosique des graisses, et en raison du fort pouvoir cétogène des albumines, l'acidose augmenterait en même temps que l'acétonémie par suite de l'augmentation du métabolisme azoté dans le diabète.

Des recherches récentes d'auteurs français : M. Labbé, H. Labbé, Bith, Nepveux, Hiernaux, Vitry, Dauphin, ont bien montré l'importance du trouble du métabolisme azoté dans le diabète grave. Ce trouble de la nutrition azotée se produit en même temps que celui des métabolismes glucidique et lipidique. Il est logique d'attribuer une participation à chacun d'eux dans l'établissement de l'acidose diabétique, mais rien ne vient préciser exactement leur rôle respectif.

Les troubles du métabolisme protéique, signalés par Hugounencq et Morel en 1911, et la présence de polypeptides dans le diabète grave semblent seulement appor-

ter un élément de gravité au syndrome acétonémique déjà constitué.

La toxicité des corps résultant de ce trouble du métabolisme azoté vient ajouter son action à la toxicité propre des corps cétoniques et à l'intoxication acide.

3° ROLE DE L'INSUFFISANCE DIASTASIQUE OU HORMONIQUE.

Le défaut d'oxydation des corps cétoniques pourrait provenir d'une insuffisance diastasique.

Puisque la thérapeutique insulienne amène la destruction complète des corps cétoniques et rétablit l'acétonémie physiologique, on peut penser que le métabolisme des corps cétoniques est sous la dépendance directe de la sécrétion interne du pancréas.

Il est certain que l'insuline agit d'abord sur les corps cétoniques avant toute action sur le métabolisme glucidique ou azoté (M. Labbé, Noorden, Widal, Chauffard).

Ce serait là un argument en faveur de l'existence d'une hormone agissant sur le métabolisme des corps cétoniques,
soit par action directe,
soit par action indirecte,
par l'intermédiaire d'autres diastases hépatiques ou tissulaires.

Ce bref exposé des divers travaux et théories suscités par l'étude du mécanisme de l'acétonémie diabétique montre quelle est la complexité du problème.

Avant de commencer l'étude expérimentale du métabolisme des corps cétoniques, il était nécessaire d'en présenter une notion d'ensemble et de synthétiser dans une certaine mesure les très nombreux travaux se rapportant à ce chapitre de la pathologie humaine. C'est ce que nous avons essayé de faire; nous allons maintenant voir quelles sont les données expérimentales résultant des travaux antérieurs.

V. Les manifestations des troubles du métabolisme des corps cétoniques.

Les troubles du métabolisme des corps cétoniques, production exagérée et surtout défaut de destruction de ces corps, vont entraîner leur accumulation dans l'organisme.

Les divers émonctoires vont lutter contre cette accumulation : ils élimineront les corps que l'organisme malade ne peut plus brûler complètement.

L'étude de l'acétonémie pourra se faire sans attendre des manifestations cliniques plus ou moins intenses, mais aussi plus ou moins tardives, soit directement par l'examen du sang, soit indirectement par l'examen des produits d'élimination.

C'est surtout cette seconde méthode d'investigation qui a été utilisée par les divers auteurs, tant chez l'homme diabétique que chez le chien dépancréaté. Aussi, bien que, physiologiquement la présence dans le milieu intérieur précède les éliminations, ce sont les résultats de ces recherches que nous allons d'abord brièvement rapporter.

Nous avons vu plus haut les nombreuses méthodes qui ont été proposées pour le dosage des divers corps cétoniques tant dans le sang que dans l'urine. A mesure que ces méthodes se sont perfectionnées et sont devenues plus précises les résultats ont été plus exacts et ont présenté des variations. Celles-ci ne sont pas telles qu'il soit impossible de donner des valeurs d'ensemble pour les taux de corps cétoniques trouvés.

A) Elimination urinaire des corps cétoniques.

a) *Chez l'homme diabétique.*

L'acétonurie du diabète gras est quasi-normale sans dépasser les limites physiologiques. L'acide diacétique ne

peut être décelé dans les urines par la réaction de GERHARDT ou par les autres réactions plus sensibles.

L'acétonurie apparaît au delà des limites physiologiques dans les diabètes graves, diabètes maigres des anciens auteurs ou diabètes pancréatiques des Allemands; avec la grosse glycosurie et les troubles du métabolisme azoté, l'acétonurie et l'élimination des acides diacétique et β-hydroxybutyrique caractérisent cette forme.

L'acidose est légère pour une élimination urinaire de corps cétoniques totaux inférieure à un gramme par vingt-quatre heures.

Elle devient modérée puis sévère à mesure que cette élimination augmente de 1 à 10 grammes.

Elle devient plus grave à partir du taux d'élimination de 10 grammes par jour.

Le pronostic est très sérieux lorsque l'élimination atteint 30 grammes par jour.

Ces chiffres ne sont que des moyennes (JOSLIN, LABBÉ) ; on peut trouver exceptionnellement des valeurs beaucoup plus considérables.

LABBÉ cite un cas où l'absorption de bicarbonate de soude ayant retardé l'apparition du coma, l'élimination journalière était de 247 grammes par jour en acides cétogènes. JOSLIN cite une élimination de 437 grammes de corps cétoniques éliminés en trois jours de coma.

Ces chiffres d'élimination dans le coma diabétique sont cependant rarement aussi élevés.

Dans le jeûne, les taux d'excrétion des corps cétoniques sont bien plus faibles. On cite comme valeurs limites : 7 grammes d'acide β-hydroxybutyrique par jour (BÉNÉDICT) après un jeûne de 31 jours et 42 gr. 8 du même acide avec un régime exclusivement gras (FORSNER).

Pour certains auteurs, il y aurait un rapport entre la quantité des divers corps cétoniques excrétés; NEUBAUER considère ce rapport fixe grâce à la transformation de

l'acide β-hydroxybutyrique et de l'acide diacétique. L'acétone et l'acide diacétique constitueraient 30 % des corps cétoniques totaux (FOLIN). La concentration limite des acides cétogènes dans l'urine, serait de 15 ‰ et, excepté dans le coma, cette concentration ne dépasserait pas 6 ‰ (MAGNUS-LÉVY).

b) *Dans le diabète expérimental du chien.*

Les quantités trouvées sont moindres que dans le diabète grave de l'homme.

Pour l'acétone, les valeurs moyennes seraient inférieures à 1 gramme par litre, avec un maximum cité de 0,995 (GONDARD) et de 1 gramme (ALLARD).

L'acide β-hydroxybutyrique éliminé par les chiens dépancréatés est en moyenne de 0,08 à 0 gr. 5 (BIERRY et RATHERY) avec des valeurs limites de 1 gr. 7 au régime carné, 5 gr. 8 ‰ au régime gras (BIERRY et RATHERY).

GONDARD cite un chiffre maximum de 7 gr. 89 d'acide β-hydroxybutyrique par litre.

B) ELIMINATION PULMONAIRE.

Elle a été étudiée par quelques auteurs qui ont reconnu que l'élimination se faisait par diffusion comme l'excrétion rénale. Cette diffusion est réglée par le coefficient de répartition entre l'air et le plasma.

La valeur du rapport $\frac{\text{acétone du sang}}{\text{acétone alvéolaire}}$ serait de 355 pour le diabétique. La quantité d'acétone éliminée serait au maximum de 3 grammes par jour (WIDMARK et HIGGINS, 1920). Cependant, SCHWARZ rapporte une élimination de 4 gr. 96 d'acétone pulmonaire par 24 heures. JOSLIN cite le cas d'un sujet éliminant 0 gr. 847 d'acétone par vingt-quatre heures.

C) Elimination biliaire.

L'élimination biliaire des corps cétoniques dans le diabète humain ou expérimental, n'a pas été étudiée à notre connaissance.

D) Présence des corps cétoniques dans le sang.

Nous donnons quelques chiffres pris parmi les déterminations faites par divers auteurs que nous avons pu recueillir.

	Sang total (Lublin)	Sang total (Boattini et Salaris)	Sérum (Labbé-Nepveux)
	—	—	—
Acétone totale gr. p. 1000	0,050 à 0,860	0,020 à 0,096	
Ac. β hydroxybutyr.	0,140 à 1,560	0,057 à 0,230	
Corps cétoniques totaux			0,440 à 1,93

Le rapport de l'acétone totale à l'acide β-hydroxybutyrique serait dans le cas de Lublin de $\frac{1}{1,3}$ à $\frac{1}{1,6}$

Le sang capillaire et veineux contiendraient la même quantité de corps cétoniques. La répartition des corps cétoniques dans le plasma et les globules serait très inégale, les globules contenant très peu de corps cétoniques, mais cette quantité augmentant avec l'acidose (Fazekas).

E) Présence dans les organes.

La détermination des corps cétoniques dans les organes diabétiques a été rarement faite. De quelques dosages faits par Magnus-Lévy, il ressort que c'est surtout dans le foie que s'accumule l'acide β-hydroxybutyrique.

La formation et l'accumulation des corps cétoniques dans le foie perfusé, recherchées par Embden, ne correspondent pas aux conditions réalisées *in vivo*. La fixation sur quelques organes et sur le foie a été recherchée par Marriott, Sassa, Griesbach.

NAUNYN évalue à 200 ou 300 grammes la quantité totale d'acide β-hydroxybutyrique d'un malade comateux et BORK, FIELD et ADAIR exprimant en acide diacétique l'acidité totale d'un malade comateux obtiennent un chiffre de 103 grammes.

Cependant aucune étude systématique n'a été réalisée et LABBÉ montrant que la question de l'accumulation de corps cétoniques dans les tissus n'est pas parfaitement établie écrit : « ... Enfin le sang n'est qu'un lieu de passage, il est probable que dans les grandes acidoses diabétiques, les corps cétoniques restent fixés pour une grande part dans les tissus, aussi devons-nous considérer que le dosage des corps cétoniques du sang, ne nous donne qu'une image imprécise de la cétose. »

RÉSUMÉ

Les travaux des divers auteurs rapportés dans ce chapitre ont mis en lumière l'acétonémie de l'homme diabétique et du chien dépancréaté.

Celle-ci longtemps niée paraît actuellement bien établie : elle ne présente pas de différences essentielles avec l'acidose humaine.

La cétoacidose diabétique consiste dans la perturbation d'un processus normal du métabolisme physiologique. Elle est le plus généralement considérée comme due à un défaut de combustion des corps cétoniques. L'hypothèse de l'hyperproduction des corps cétoniques paraît moins bien établie.

Le défaut de combustion des corps cétoniques a été attribué à la perturbation de l'action anticétogène des glucides tandis que quelques auteurs font intervenir le trouble du métabolisme azoté ou une insuffisance diastasique.

Le trouble de l'action anticétogène des glucides a été invoqué à la suite de l'étude de l'acidose du jeûne.

Pour certains auteurs l'acidose du diabète est identique à celle du jeûne, pour d'autres elle en diffère essentiellement.

A côté des troubles de l'action anticétogène des glucides interviennent les pouvoirs cétogènes des autres aliments :

les graisses sont en général considérées comme très cétogènes;

les albumines ont un double rôle cétogène ou anticétogène suivant leur composition en acides aminés.

Les auteurs américains attribuent de l'importance à la proportion respective des diverses classes d'aliments plutôt qu'au pouvoir cétogène de chacune d'elles. Mais les applications pratiques des formules mathématiques et les régimes essayant de tenir compte du rapport $\frac{\text{composés cétogènes}}{\text{composés glucogènes}}$ n'ont pas donné de bons résultats.

Les troubles du métabolisme azoté paraissent n'avoir qu'un rôle secondaire et aggravatif dans le diabète grave.

Enfin l'hypothèse d'une insuffisance diastasique ou hormonique paraît séduisante et demande des vérifications expérimentales.

Le trouble du métabolisme des corps cétoniques se manifeste chez le diabétique par l'accumulation dans le sang et l'élimination des corps cétoniques au delà des taux physiologiques.

Cette accumulation dans le sang ne serait que le témoin d'une fixation plus importante des corps cétoniques dans les tissus.

CHAPITRE II

Recherches personnelles

SOMMAIRE

ETUDE DU DIABETE EXPERIMENTAL CHEZ LE CHIEN

Pancréatectomie chez le chien.

Technique opératoire de E. HEDON.

Pancréatectomie totale.

Pancréatectomie avec greffe sous-cutanée.

Suites opératoires.

Action de l'anesthésique.

Acidose post-opératoire.

Choc opératoire.

Présence et répartition des corps cétoniques chez le chien dépancréaté

I. *Présence dans le sang, répartition globulo-plasmatique.*

II. *Action de l'insuline.*

III. *Fixation sur les organes.*

Etude du sang avant et après passage sur les organes.

IV. *Eliminations :*

Rénale;

Pulmonaire;

Intestinale;

Biliaire.

Conclusions.

ETUDE DE L'ACIDOSE DU DIABETE EN CLINIQUE HUMAINE

Fixation, répartition et élimination des corps cétoniques dans le diabète et le coma diabétique.

Observations cliniques.

Conclusions.

CHAPITRE II

Recherches personnelles

A) **Etude du diabète expérimental**

en collaboration avec le Professeur RISER.

ABLATION DU PANCREAS CHEZ LE CHIEN

Il est classique d'avoir recours pour l'étude expérimentale du diabète à l'ablation du pancréas chez le chien.

Technique opératoire de E. Hédon.

Nous avons réalisé nos ablations de pancréas totales, ou avec greffe sous-cutanée, en suivant la technique de E. HEDON ci-dessous décrite.

Pancréatectomie totale.

Anesthésie par pantopon et somnifène ou pantopon et mélange de Schleich; animal sur le dos. Tête à gauche de l'opérateur. Incision de la peau à deux travers de doigt de la ligne médiane du côté droit, remontant sur le plan costal. Chez le mâle on a intérêt pour éviter les souillures ultérieures de la plaie par l'urine à limiter l'incision vers le bas et à s'écarter le plus possible de la ligne médiane. Une incision de 8 à 9 centimètres donne un jour suffisant.

L'incision musculaire est faite aux ciseaux ou sur la sonde cannelée en raison de l'oblicuité des fibres.

Le péritoine est incisé; on rabat les lèvres de l'incision péritonéale que l'on fixe aux champs avec des pinces de Tuffier. On recherche l'anse duodénale, repérée d'après la position du pylore. Elle est très facile à extérioriser grâce à la situation latérale de l'incision. Le duodénum étant maintenu au dehors on voit nettement deux des trois parties du pancréas : la portion adhérente à la concavité de la courbure duodénale et la portion libre descendante. On repère les vaisseaux, venus des vaisseaux mésentériques, abordant en général par son extrémité libre la portion descendante.

On dissocie le méso entourant cette portion descendante de façon à l'isoler. On lie s'il y a lieu les vaisseaux latéraux, puis les vaisseaux abordant la queue du pancréas.

Dans certains cas cependant nous avons vu ces vaisseaux irriguer une partie importante du duodénum et n'envoyer au pancréas que des branches de petites dimensions; le pancréas est alors détaché avec précaution de ses connexions vasculaires et le vaisseau principal est conservé. La portion descendante est ensuite liée au ras du duodénum et coupée entre deux ligatures.

De la main gauche on attire alors fortement au dehors et vers la droite l'anse duodénale afin de voir la troisième partie du pancréas. son prolongement splénique. L'aide maintient au moyen d'une valve l'estomac et les anses intestinales vers la gauche de l'animal.

Après dissociation du méso qui entoure le pancréas on voit les vaisseaux spléniques et les branches pancréatiques qu'ils émettent.

On lie ces dernières dans la profondeur. C'est là un temps délicat de l'opération. On sectionne les vaisseaux entre deux ligatures. Après dissociation du méso le pancréas se laisse assez bien incliner vers le haut, il ne reste plus adhérent que par sa partie moyenne intimément unie au duodénum. Cette partie est alors enlevée par curage

digital. L'anse duodénale étant orienté de façon à ce que le pancréas soit placé vers le haut on empaume l'anse et on racle avec l'ongle le pancréas qui se dissocie, s'effrite et se détache des vaisseaux pancréatico-duodénaux dont les branches duodénales sont ainsi conservées. On lave avec du sérum stérile chaud.

On trouve près du pylore un ganglion à peu près constant et une branche vasculaire plus grosse que les autres. On la lie. On détache ainsi tout le pancréas. Il ne reste que son canal excréteur que l'on lie au ras du duodénum ainsi que son canal accessoire.

Après lavage au sérum chaud on examine soigneusement le champ opératoire et on enlève à la pince ou à l'ongle les fragments pancréatiques qui pourraient rester adhérents. Ils apparaissent nettement en blanc après lavage.

L'hémorragie est, en général, minime. Nous appliquons sur l'anse une compresse imbibée de coagulène. L'hémostase est parfaite en quelques minutes. On assèche la cavité péritonéale. On vérifie l'hémostase et on applique sur l'anse une partie de l'épiploon. Nous faisons une suture en trois plans : péritoine, muscles, peau en ayant soin de reprendre par certains points le plan musculaire dans la suture cutanée. Un bourdonnet est fixé sur la plaie, puis on applique une gaze imbibée d'un mélange de vaseline et baume du Pérou afin d'éviter les souillures extérieures.

Nous avons pu ainsi obtenir des cicatrisations par première intention.

Pancréatectomie avec greffe sous-cutanée.

La technique est la même, excepté ce qui suit :

La queue du pancréas est sectionnée au ras du duodénum entre deux ligatures mais son pédicule vasculaire est conservé. Après avoir vérifié que ce pédicule suffit à l'irri-

gation du fragment que l'on veut conserver et qu'il n'y a ni cyanose ni ischémie, on l'enfouit dans la masse intestinale pendant que l'on isole comme il a été dit la portion gastrosplénique et la portion adhérente. Cela fait, pendant que la compresse imbibée de coagulène termine l'hémostase, on réalise la greffe.

On fait sur la ligne médiane le long de la ligne blanche une incision de la longueur de la greffe. On dissocie de chaque côté le tissu cellulaire sous-cutané pour former une poche de dimension voulue; à son extrémité postérieure on fait dans la paroi musculaire un trou où passera la greffe attirée par sa ligature supérieure dont on a conservé les chefs.

L'orifice fait dans la paroi doit permettre juste le passage de l'extrémité de l'auriculaire. Il est ainsi assez grand pour ne pas étrangler le pédicule vasculaire, assez petit pour éviter le passage de la greffe et son retour dans la cavité péritonéale.

La greffe est couchée dans la poche formée. Une petite incision de un centimètre à gauche de la ligne médiane permet de nouer le chef conservé, de fixer l'extrémité libre de la greffe ébarbée aux ciseaux et de réaliser un abouchement à l'extérieur du canal excréteur.

On suture la peau au-dessus de la greffe. On revient à l'anse dont on vérifie l'hémostase et on termine comme pour les pancréatectomies totales.

Suites opératoires.

Les animaux opérés sont laissés à la diète le premier jour; on les fait boire le deuxième. On commence à les alimenter de bouillon le troisième jour pour reprendre une alimentation normale le quatrième ou le cinquième jour.

Cette technique opératoire est la plus simple et la plus pratique; cependant la pancréatectomie nous est apparue

comme une opération particulièrement choquante qui n'est pas supportée par beaucoup d'animaux.

Nous avons perdu nombre de nos animaux opérés (20 sur 25), sans que la cause de leur mort ait apparu nettement. Les cas d'hémorragie ont été exceptionnels sinon inexistants; ceux de péritonite également (un seul cas observé).

Nous avons observé deux fois une importante hémorragie gastro-intestinale, sans hémorragie au niveau de la plaie opératoire.

Ces animaux meurent entre le premier et le troisième jour.

Nous avons successivement incriminé : l'action de l'anesthésique (somnifène), l'acidose post opératoire, le choc opératoire.

Action de l'anesthésique. — L'action du somnifène n'est sans doute pas négligeable. La longue durée de l'anesthésie et sans doute la toxicité de ce barbiturique sont des facteurs d'insuccès. Nous avons été amenés à diminuer la dose employée; au lieu de un tiers de cc. par kilog injecté par voie intraveineuse dilué dans deux volumes d'eau, nous n'injectons plus qu'un quart à 1/6 de cc. par kilog de poids, poussé très lentement dans la veine, et nous complétons l'anesthésie au balsoforme.

Cette modification a paru diminuer les insuccès sans les faire disparaître.

Acidose post-opératoire. — L'acidose post-opératoire fréquente après toute opération l'est sans doute encore plus après l'ablation du pancréas.

L'apparition des corps cétoniques dans l'urine des chiens dépancréatés est précoce; l'élimination urinaire d'acétone et d'acide β-hydroxybutyrique est déjà appréciable le premier jour. Hedon avait déjà attribué à l'acidose plutôt qu'au choc ou à l'infection la mort rapide de certains animaux dépancréatés en un temps.

Pour lutter contre ce facteur de mortalité, nous avons fait dès le premier jour des injections simultanées d'insuline et de sérum glucosé : 10 unités d'insuline en moyenne associées à 200 cc. de sérum glucosé jusqu'à ce que la reprise de l'alimentation permette la suppression du sérum et amène l'augmentation des doses d'insuline.

Ce procédé nous a encore donné quelques résultats.

Choc opératoire. — Cependant nous avons perdu des animaux malgré ces précautions et nous concluons que le choc opératoire est un facteur de mortalité important dans la pancréatectomie. Cette opération n'est supportée que par des animaux en bon état et assez jeunes. Cependant les animaux trop jeunes résistent mal.

La préparation à l'opération nous paraît importante. Les chiens dont peut disposer un laboratoire arrivent souvent fatigués, mal nourris et une intervention faite sur eux immédiatement sera forcément vouée à l'échec; il faut prévoir plusieurs jours de repos et de bonne nourriture pour mettre les animaux en leur meilleur état de résistance physique.

A) PRÉSENCE ET RÉPARTITION DES CORPS CÉTONIQUES CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ.

Les travaux des divers auteurs signalés plus haut ont prouvé l'existence longtemps niée de l'acidose chez le chien dépancréaté. Cette céto-acidose existe constamment mais à un degré plus faible que chez l'homme. Elle a été trouvée par des recherches qui ont en grande partie et surtout porté sur les éliminations urinaires de corps cétoniques.

Cette élimination n'indique qu'indirectement l'acidose et la présence dans l'organisme de corps cétoniques exagérément produits ou insuffisamment détruits. Nous avons

essayé d'aborder de plus près le problème et d'étudier les corps cétoniques à un stade antérieur de leur métabolisme, non plus seulement dans leur élimination mais dans leur fixation et dans leur répartition chez l'organisme diabétique.

Nous avons recherché et dosé les corps cétoniques dans le sang (à la fois dans les globules et dans le plasma) et dans les divers organes ou tissus.

I. Présence des corps cétoniques dans le sang. Répartition globulo-plasmatique.

Expérience n° V. — Chien, 17 kg. 250. Ablation complète du pancréas en un temps sous-anesthésie pantopon somnifène.

Traitement insulinique durant quatre jours (36 unités par jour) n'empêchant pas une glycosurie de 23 à 35 gr. par litre d'urine.

Examen de sang pratiqué quatre jours après la suppression de l'insuline. La glycosurie est alors de 45 grammes par litre, la glycémie est de 4 gr. 35 pour mille.

Sang carotidien	Acétone gr. p. 1000	Acide δ-hydroxybutyrique gr. p. 1000
Sang total.	0,176	0,745
Plasma oxalaté.	0,235	1,030
Globules.	0,104	0,258

Expérience n° XXXI. — Chienne n° 7, 14 kg. 500, dépancréatée sous-anesthésie pantopon, somnifène, balsoforme. Insulinothérapie pendant un mois.

1° Prélèvement de sang trois jours après la suppression de l'insuline :

	Acétone totale gr. p. 1000	Acide δ-hydroxybutyrique gr. p. 1000
Sang total.	0,286	0,970
Plasma.	0,440	1,436
Globules.	0,099	0,310

2° Prélèvement après reprise du traitement insulinique puis nouvelle suppression longue de quatre jours :

	Acétone totale gr. p. 1000	Acide δ-hydroxybutyrique gr. p. 1000
	—	—
Sang total.	0,336	0,546
Plasma.	0,480	0,816
Globules.	0,160	0,216

3° Prélèvement cinq jours après nouvelle suppression d'insuline : glycémie, 4,60.

	Acétone totale gr. p. 1000	Acide δ-hydroxybutyrique gr. p. 1000
	—	—
Sang total.	0,529	0,877
Plasma.	0,775	1,195
Globules.	0,231	0,473

4° Prélèvement deux jours plus tard :

	Acétone totale gr. p. 1000	Acide δ-hydroxybutyrique gr. p. 1000
	—	—
Sang total.	0,928	0,853
Plasma.	1,125	1,084
Globules.	0,689	0,571

Expérience n° XXXIII. — Chienne n° 8, 16 kg. 200, dépancréatée en un temps le 2 février 1934.

Examen du sang après 12 jours de traitement insulinique puis interruption de 4 jours; glycémie, 3 gr. 15 :

	Acétone totale gr. p. 1000	Acide δ-hydroxybutyrique gr. p. 1000
	—	—
Sang total.	0,193	0,403
Plasma.	0,235	0,461
Globules.	0,132	0,319

Deuxième examen après huit jours de suppression d'insuline :

	Acétone totale gr. p. 1000	Acide δ-hydroxybutyrique gr. p. 1000
	—	—
Sang total.	0,541	0,916
Plasma.	0,735	1,397
Globules.	0,312	0,353

Expérience n° LVIII. — Chien mâle n° 14, 15 kg. 200, dépancréaté en un temps, le 16 février 1934.

Examen du sang le 12 avril après deux mois de traitement par l'insuline et interruption de six jours :

	Acétone gr. p. 1000	Acide δ-hydroxybutyrique gr. p. 1000
	—	—
Sang total.	0,115	0,443
Plasma.	0,173	0,470
Globules.	0,028	0,403

Le 15 avril après neuf jours passés sans insuline :

	Acétone totale gr. p. 1000	Acide δ-hydroxybutyrique gr. p. 1000
	—	—
Sang total.	0,044	0,387
Plasma.	0,046	0,443
Globules.	0,027	0,302

Reprise de l'insuline trois jours. Nouvelle suppression le 18 avril après crise convulsive hypoglycémique.

Le 27 avril :

	Acétone totale gr. p. 1000	Acide δ-hydroxybutyrique gr. p. 1000
	—	—
Sang total.	0,035	0,262
Plasma.	0,045	0,327
Globules.	0,020	0,160

De ces résultats paraissent ressortir les faits suivants :

1° *Les corps cétoniques existent dans le sang de chien diabétique en quantité assez notable après la suppression de l'insuline.*

2° *La quantité d'acide β-hydroxybutyrique est supérieure à celle de l'acétone.* Les taux maximum sont de 1,436 d'acide β-hydroxybutyrique dans le plasma et de 1,125 d'acétone totale.

3° *La répartition des corps cétoniques entre les globules et le plasma est toujours inégale. La quantité d'acétone globulaire est 2, 3, 5 fois plus faible que la quantité d'acétone plasmatique. La disproportion est un peu moins grande pour l'acide β-hydroxybutyrique, le rapport est en moyenne de 2 à 3.*

4° L'abaissement des corps cétoniques se produit rapidement sous l'influence de l'insuline; il est plus marqué dans le plasma et porte d'abord sur les chiffres d'acétone totale.

II. Action de l'insuline.

Chez notre chien dépancréaté n° VII, nous avons essayé de préciser l'action de l'insuline sur les corps cétoniques, et la glycémie.

Nous nous proposons d'étudier spécialement cette action de l'insuline sur le métabolisme des corps cétoniques. Il est cependant utile que nous donnions dès maintenant ici les résultats concernant ce chien dépancréaté.

Expérience n° XXXIII. — Chien n° VII. Privé d'insuline depuis 6 jours.

Injection de 60 unités d'insuline (Endopancrine) sans injection de glucose.

Avant	Glycémie gr. p. 100	Acétone gr. p. 1000		A. β-hydroxybutyrique gr. p. 1000		R. A.
		globules	plasma	globules	plasma	
Insuline 15 h.	3,73	0,688	1,125	0,571	1,804	22,7
Injection d'insuline 17 h.						
17 h. 40	3,945	0,562	1,055	0,804	1,306	47,1
18 h. 45	3,720	0,408	0,476	4.404	0,713	55,1
20 h. 15	3,780	0.293	0,105	0,056	0,560	56,2
22 h. 15	3.60		0,027		0,385	56,7
24 h.	2,80	0,021	0,016	0,177	0,119	42,2

Ces résultats montrent bien l'influence de l'hormone pancréatique sur le métabolisme des corps cétoniques.

L'action de l'insuline s'exerce d'abord sur les corps cétoniques du sang avant que le chiffre de la glycémie soit modifié.

Lors de notre expérience ayant duré 7 heures l'influence de l'insuline sur la glycémie ne se manifeste que tardivement.

Par contre, dès la première heure nous observons une variation notable de la concentration acétonique et hydroxybutyrique du sang.

Déjà, 40 minutes après l'injection, le taux de l'acétone a diminué à la fois dans le plasma et les globules. La teneur en acide β-hydroxybutyrique a, au contraire, augmenté. Sans doute faut-il voir dans cette augmentation un argument en faveur de la formation de l'acide β-hydroxybutyrique au cours de la destruction de l'acide diacétique.

Sous l'influence de l'insuline, le métabolisme troublé des acides gras se régularise et nous voyons apparaître l'évolution normale, reconnue par Blum, Friedmann et Maase, Neubauer, et la succession acide diacétique-acide β-hydroxybutyrique.

La glycémie s'est elle aussi légèrement accrue. Ce fait est normal et l'augmentation passagère de la glycémie peu de temps après l'injection d'insuline est classique.

Une heure quarante-cinq après l'injection, la diminution de tous les corps cétoniques devient appréciable. Elle

est surtout marquée dans le plasma et pour le chiffre d'acétone totale.

Cette diminution se poursuit régulièrement alors que le taux de la glycémie est à peu près inchangé.

La réserve alcaline suit une marche ascendante inverse de la courbe descendante des corps cétoniques.

Sept heures après l'injection, nous sommes arrivés à des taux d'acétone totale très bas et quasi-normaux surtout dans le plasma (0,016), le taux globulaire a baissé un peu moins. L'acide β-hydroxybutyrique est peu abondant dans le plasma, mais nous voyons remonter sa proportion dans les globules.

En même temps, la réserve alcaline baisse de nouveau et la valeur de la glycémie diminue nettement.

Cette observation nous paraît intéressante, surtout en raison des interprétations pathogéniques quelle rappelle et dans la discussion desquelles nous ne pouvons entrer :

Pour les uns, l'action de l'insuline sur les corps cétoniques exige l'intervention du glucose (Rathery, Chabanier) ; pour les autres, cette action est indépendante, elle s'exerce en dehors du métabolisme hydrocarboné (Labbé, Widal, Abrami, Weil et Laudat).

Notre observation pourrait d'ailleurs apporter des arguments à chacune d'elles.

Quoiqu'il en soit, nous retiendrons pour le moment de cette expérience la diminution précoce des corps cétoniques sanguins sous l'action de l'insuline, diminution qui n'est pas accompagnée d'un abaissement aussi rapide dans les tissus, comme le montreront les dosages pratiqués peu après chez cet animal.

III. *Fixation des corps cétoniques sur des organes des chiens dépancréatés.*

L'étude du sang ne traduit qu'indirectement et impar-

faitement l'imprégnation de tout l'organisme diabétique par les corps cétoniques.

Le sang n'est qu'un lieu de passage pour les substances échangées entre les divers organes ou les corps destinés à être éliminés.

Pour mieux connaître le degré et les modalités de l'intoxication cétonique et cétogène, il fallait étudier les organes eux-mêmes.

Ces organes recueillis aussitôt après la mort de l'animal étaient broyés et traités par l'eau très légèrement acidulée, suivant la technique déjà décrite.

Expérience n° V. — Chien n° III, dépancréaté en un temps.

	Acétone totale gr. ‰	Ac. β-hydroxybut. gr. ‰
Rein	0,191	0,788
Poumon	0,305	0,871
Muscle	0,143	0,553
Cerveau	0,590	2,090
Foie	0,252	1,005

Expérience n° XXXI. — Chienne n° VII, 14 kg. 500, dépancréatée en un temps.

Examen des organes après suppression du traitement insulinique depuis 6 jours.

	Acétone totale gr. ‰	Ac. β-hydroxybut. gr. ‰
Rein	0,688	1,233
Poumon	0,716	0,986
Muscle	0,279	1,946
Cerveau	0,620	1,158
Foie	0,213	1,105
Rate	0,497	1,126
Sang	0,228	0,853

Expérience n° XXXIII. — Chienne n° 8, 16 kg. 200, dépancréatée en une temps. Prélèvement d'organes après une période de huit jours sans insuline.

	Acétone totale gr. ‰	Ac. β-hydroxybut. gr. ‰
Rein	0,153	2,041
Poumon	0,210	0,684
Muscle	0,231	1,091
Cœur	0,182	1,110
Cerveau	0,199	1,644
Foie	0,388	1,057
Rate	0,284	1,061
Sang	0,541	0,916

Expérience n° LVIII. — Chien n° 14, 15 kg. 200, dépancréaté en un temps.

Examen des organes après une période de dix jours sans injections d'insuline.

	Acétone totale gr. ‰	Ac. β-hydroxybut. gr. ‰
Rein	0,086	2,414
Poumon	0,087	0,355
Muscle	0,114	1,129
Cœur	0,098	1,495
Cerveau	0,296	1,780
Foie	0,165	1,540
Rate	0,292	0,875
Sang	0,035	0,262

L'étude de ces divers résultats nous montre dans l'ensemble des teneurs assez importantes en corps cétoniques.

Dans la majorité des cas, ces chiffres sont supérieurs à ceux du sang. Ceci démontre donc la fixation des corps cétoniques sur les organes.

En dehors de toute teneur en acétone apportée par le sang contenu dans l'organe, les organes contiennent des corps cétoniques qu'ils ont élaborés ou fixés.

Les proportions d'acétone totale et d'acide β-hydroxybutyrique sont variables. Le rapport

$$\frac{\text{acétone totale}}{\text{ac. β-hydroxybutyrique}}$$ varie de 1/2 à 1/3.

Les concentrations observées dans les divers organes sont également variables.

Pour le rein, l'acétone y est assez peu élevée allant de 0,086 à 3.88; l'acide β-hydroxybutyrique va de 0,788 à 2, 414

Pour le poumon, nous trouvons des chiffres plus faibles pour l'acide β-hydroxybutyrique et plus forts pour l'acétone; ceci paraît en accord avec la destruction possible de l'acide β-hydroxybutyrique au niveau du parenchyme pulmonaire et l'élimination de l'acétone.

Dans le *cerveau*, nous observons la présence de quantités variables d'acétone 0,199, 0,296, 0,590, 0,620, *avec prédominance des chiffres élevés et surtout de fortes quantités d'acide β-hydroxybutyrique dépassant chaque fois* un gramme : 1,158, 1,644, 1,780, 2,090.

Le foie nous montre lui aussi des teneurs en acide β-hydroxybutyrique élevées dépassant chaque fois 1 gramme. La proportion de l'acétone y est plus variable, mais dans l'ensemble assez élevée également.

Enfin la rate nous présente des chiffres du même ordre avec une fois une diminution de l'acide β-hydroxybutyrique au profit de l'acétone; 0,875 du premier pour 0,292 d'acétone.

Etude du sang avant et après son passage à travers les organes. — Nous avons déjà vue que cette étude peut mieux que le seul examen du sang veineux jugulaire ou

saphène, nous donner quelques précisions sur le sort des corps cétoniques dans l'organisme.

Les organes qui nous ont paru mériter quelque attention pour ces recherches étaient le rein, le poumon, le foie, le cerveau, les muscles.

Comme nous l'avons fait pour le chien normal, nous avons essayé de prélever et d'étudier pour chacun de ces organes le sang afférent et le sang efférent.

Les recherches que nous avons faites dans ces conditions nous ont donné les résultats suivants aux cours des expériences n^{os} XXXI, XXXIII et LVIII sur 3 chiens dépancréatés. Nous condensons nos résultats dans le tableau suivant :

Teneur en corps cétoniques des divers prélèvements du sang : gr. ‰.

Lieu de Prélèvement	Exp. N° 31 Chien 7		Exp. N° 33 Chien 8		Exp. N° 58 Chien 14	
	Acétone	a. β-hydr.	Acétone	a.-βhydr.	Acétone	a. β-hydr
Aorte	0,134	0,446	0,047	0,426	0,115	0,319
Veine rénale...	0,098	0,432	0,051	0,310	0,101	0,303
Veine fémorale.	0.090	0,494	0,015	0.437	0,102	0,373
Veine jugulaire.	0,196	0,406	0,145	0,213	0,142	0,350
Cœur droit.....	0,144	0,537	0.068	0,461	0,131	0,356
Veine porte.....	0,140	0,473	0,052	0,224	0.100	0,306
Veine sus-hépat.	0,221	0,516	0.110	0,504	0,097	0,322

Nous avons complété ces recherches par l'injection d'acétone chez un chien dépancréaté.

Expérience n° LXIX. — Chien, 13 kg., dépancréaté en un temps.

Par suite d'un incident opératoire : blessure et ligature forcée d'une branche artérielle irriguant une portion du duodénum, l'animal n'est pas conservé et reçoit une injection intraveineuse de 26 cc. d'acétone diluée dans 125 cc. de sérum physiologique.

Prélèvement de sang effectué de la même façon que plus haut.

	Acétone totale gr. ‰	Ac. β-hydroxybut. gr. %
Aorte.....	2,030	0,219
Veine rénale....	1,981	0,466
Veine fémorale..	2,102	0,421
Veine jugulaire..	2,145	0,239
Cœur droit.....	2,247	0,430
Veine porte.....	2,068	0,403
Veine sus hépat.	2,239	0,425

Sans attribuer à ces expériences en raison de leur trop petit nombre, une portée générale, nous pensons pouvoir en déduire les indications suivantes :

Le rôle d'élimination et de destruction des corps cétoniques par le rein est affirmé par la diminution, dans tous les cas, de la concentration de ces corps, après la traversée rénale.

Dans un seul cas, cette diminution n'a pas été observée pour l'acétone, mais elle était compensée par un très large abaissement de la teneur du sang en acide β-hydroxybutyrique.

Le rôle des muscles paraît s'exercer de façon différente suivant que l'on considère la teneur en acide β-hydroxybutyrique ou en acétone, dans le sang artériel ou dans le sang veineux fémoral.

La teneur en acide β-hydroxybutyrique augmente dans le sang veineux tandis que la teneur en acétone diminue.

Sans doute faut-il voir d'après ce fait dans le métabolisme musculaire du diabétique, une formation d'acide β-hydroxybutyrique plus grande que son oxydation en acétone.

L'injection d'acétone au chien dépancréaté montre qu'après la traversée musculaire, le sang s'est enrichi en acétone 2 gr. 102 au lieu de 2 gr. 030 tandis que chez l'animal normal nous avons observé dans les mêmes conditions un appauvrissement de 1, 676 à 1, 671.

Ceci confirme la notion classique de l'incapacité de l'organisme diabétique à brûler les corps cétoniques.

L'action du cerveau se manifeste par une diminution de l'acide β-hydroxybutyrique du sang jugulaire et par une augmentation de l'acétone.

Le phénomène est donc inverse de ce qui se produit au niveau du muscle. *Le parenchyme nerveux semble fixer ou détruire de l'acide β-hydroxybutyrique et provoque dans le sang une augmentation de la concentration acétonique.*

Le poumon réalise sur le sang qui le traverse une diminution de la teneur en acide β-hydroxybutyrique; l'acétone diminue de la même façon. Ceci est en rapport avec une élimination ou une destruction complète des corps cétoniques, car nous n'avons pas trouvé dans le poumon d'accumulation de ces corps.

Enfin *le foie* exerce sur le sang une action inverse de celle des autres organes étudiés. Les veines sushépatiques présentent par rapport à la veine porte, une double augmentation en acétone totale et en acide β-hydroxybutyrique.

Cela nous montre que le foie est un organe de formation important de corps cétoniques dans l'organisme diabétique comme dans l'organisme normal. Cette formation ne donne pas lieu exclusivement à une accumulation hépatique; le sang circulant s'enrichit en corps cétoniques dans sa traversée hépatique.

Cette même augmentation se retrouve lors de l'injection d'acétone au chien dépancréaté : la concentration de l'acétone passe dans la veine sushépatique à 2, 239 alors qu'elle était de 2, 068 dans la veine porte. Nous notons également une augmentation de l'acide β-hydroxybutyrique 0,425 et 0,403. Ce phénomène identique à celui déjà observé chez l'animal normal semble montrer de la même façon sinon une transformation de l'acétone, du moins un

arrêt de la décomposition des acides gras au stade hydroxybutyrique, en raison de l'encombrement du stade suivant diacétique et acétonique.

IV. Elimination des corps cétoniques chez le chien dépancréaté.

Nous avons vu comment les corps cétoniques se fixent dans le sang et dans les organes. Plusieurs voies d'élimination vont tendre à débarrasser l'organisme diabétique de cette surcharge de corps nuisibles.

L'excrétion de quantités importantes des corps cétoniques se fait-elle chez le chien diabétique comme l'élimination des traces normales trouvées chez l'animal sain ?

Nous avons envisagé :

L'émonctoire rénal;
L'émonctoire pulmonaire;
L'émonctoire biliaire et intestinal,

et nous avons étudié la quantité de corps cétoniques éliminés par chacune de ces voies d'excrétion chez nos chiens dépancréatés.

Expérience n° V. — Chien, dépancréaté en un temps, traité par l'insuline.

Elimination rénale : Au cours du traitement insulinien (36 unités par jour), acétone 0,025, acide β-hydroxybutyrique 0,069, pour un régime mixte : albumine, graisses hydrates de carbone.

Après suppression d'insuline :

	acétone gr. ‰	ac. β-hydroxybut. gr. ‰
Deux jours après.	0,513	1,21
Quatre jours après	0,825	3,23

Elimination pulmonaire : Air expiré durant une heure. Quantité d'acétone éliminée = 0 gr. 012,
soit 0 gr. 288 par 24 heures.

Elimination biliaire : Bile recueillie aussitôt après la mort.

20 cc. de bile renfermant par litre,
0 gr. 593 d'acétone
et 1 gr. 855 d'acide β-hydroxybutyrique.

Expérience n° XXXI. — Chienne n° 7, 14 kg. 500, dépancréatée en un temps, 29 décembre.

Elimination urinaire : Le 31 décembre, deux jours après l'opération, diète hydrique; 20 unités d'endopancrine et 100 cc. de sérum glucosé isotonique à 47 %.

	glucose gr. p. 1000	Acétone totale gr. p. 1000	a. β-hydroxyb. gr. p. 1000
	—	—	—
Le 31-12-33	19,8	0,004	0,298
Le 1-1-34	73,5	0,098	1,550
Le 4-1-34 Alimentation		0,005	1,161
Le 6-1-34	68,5	0,182	0,014
Le lendemain de la suppression d'insuline		0,536	0,862

Au cours de nouvelles interruptions de traitement, quatre jours après la dernière injection d'insuline,

Acétone : 0,560; Acide β-hydroxybutyrique : 1,226.

Six jours après une nouvelle interruption de traitement, avec un régime mixte,

Acétone : 0,208; Acide β-hydroxybutyrique : 1.159.

Elimination pulmonaire. — Elle varie au cours des suppressions de la thérapeutique insulinienne, entre 0 mgr. 24 et 0 mgr. 62 d'acétone par heure.

Elimination intestinale. — Un prélèvement de vomissements montre une teneur en acétone de 0 gr. 712 ‰, une teneur en acide β-hydroxybutyrique de 0,390 ‰.

Expérience n° XXXIII. — Chienne n° 8, 16 kg. 200 dépancréatée en un temps le 28 février 1934.

Elimination urinaire :

	Acétone gr p. 1000	a. 6-hydroxyb. gr. p. 1000
Avec 60 unités d'insuline par jour, 2 jours après l'opération	0,031	0,092
4 jours après suppression d'insuline, régime sans modification	0,083	1,119
Dans une nouvelle période, sans insuline, 5 jours après la suppression, avec une glycosurie de 6 p. 100	0,414	1,618
13-4 8 jours après la suppression dans des urines assez fortement albumineuses	0,803	5,995
Quantité qui retombe le lendemain, à la suite du refus de nourriture par l'animal à des valeurs respectives de	0,273	3,253

Elimination pulmonaire. — Le 14 avril en même temps que l'élimination urinaire ci-dessus, on note une élimination pulmonaire de : 0 mgr. 45 d'acétone par heure, soit 15 mgr. 60 par jour.

Elimination biliaire. — La bile prélevée, après la mort de l'animal renferme 0 gr. 221 d'acétone par litre et 2 gr. 515 d'acide β-hydroxybutyrique par litre.

Expérience n° LVIII. — Chien n° 16, 15 kg. 200 dépancréaté en un temps sous anesthésie pantopon-somnifène complétée au balsoforme.

Elimination urinaire. — Deux mois après l'ablation du pancréas, trois jours après la suppression de 60 unités d'insuline quotidienne, on note les éliminations suivantes :

	glucose gr. p. 1000	Acétone gr. p. 1000	ac. 6-hydroxybut. gr. p. 1000
9 avril	60,7	0,041	0.156
11 avril	62,7	0,136	0,629
13 avril	55,2	0,075	0,402
15 avril	58,4	0,135	0,615

Reprise de l'insuline, du 15 au 18, nouvelle suppression le 18, après une phase d'hypoglycémie très nette succédant à l'injection de 60 unités d'insuline. Régime gras.

	glucose gr. p. 1000	acétone gr. p. 1000	ac. β-hydroxybut. gr. p. 1000
20 avril.	65,3	0,023	0,156
22 avril.	38,2	0,015	0,179
24 avril.			
Refus d'alimentat. .		0,011	0,059
27 avril.	40,5	0,039	0,210
28 avril.	56,1	0,069	0,321

Autres examens urinaires pratiqués le 28 avril.

Acidité ‰. . . . . 3 gr. 357 en H^3PO^4
Ammoniaque ‰ 1 gr. 03
Urée ‰. . . . . 67 gr. 1

Dans le sang :

Réserve alc. . . . . 37,43 %

Elimination pulmonaire. — Le 15 avril 0 mgr. 2 par heure, 4 mgr. 8 par 24 heures.

Le 28 avril, 0 mgr. 3 par heure, 7 mgr. 2 par 24 heures.

Elimination biliaire. — Le prélèvement de bile fait post-mortem donne 23 cc. de liquide renfermant 0 gr. 185 d'acétone et 2 gr. 321 d'acide β-hydroxybutyrique p. 1000.

Elimination intestinale. — Un dosage réalisé sur les fécès montre le même jour les concentrations suivantes :

Acétone. . . . . 0 gr. 245 ‰
Acide β-hydroxybutyrique. . 4 gr. 635 ‰

Interprétation. — L'étude des divers chiens dépancréatés que nous avons pu observer, nous montre pour les corps cétoniques :

Une élimination urinaire prédominant largement sur les autres éliminations. Cette élimination, bien qu'elle ait été

parfois minime, nous est apparue très nette dans la majorité des dosages, arrivant aux chiffres de 0,803 et 5,995 d'acétone et d'acide β-hydroxybutyrique par litre d'urine.

Durant le traitement par l'insuline, cette élimination est très faible, elle ne dépasse pas les taux physiologiques; elle augmente rapidement dès la cessation des injections. L'accroissement des concentrations observées se poursuit jusqu'à une élimination maximum, le dixième jour chez notre chien n° 14. Dans d'autres cas, au contraire, peut être par l'influence de la mauvaise nutrition et du refus alimentaire de certains animaux, l'acétonurie tend à diminuer après être passée par un maximum. C'est ainsi que l'élimination retombe à 0 gr. 273 et 3 gr. 253 neuf jours après la suppression d'insuline alors que, un jour auparavant, elle était de 0,803 et 5,995 (Chien n° 8).

Cela pourrait être expliqué par le jeûne qui se surajoute au diabète et qui viendrait, contrairement, à ce qui se passe chez l'homme, diminuer l'acidose.

Les éliminations pulmonaires d'acétone ont été trouvées infimes.

L'élimination biliaire, au contraire, et l'élimination intestinale qui prouve que les quantités éliminées par la bile ne sont pas réabsorbées au niveau de l'intestin, se sont révélées importantes; elles restent cependant inférieures à l'élimination urinaire.

Le régime paraît jouer un rôle important sur l'élimination des corps cétoniques chez nos chiens dépancréatés. Le dernier chien étudié, soumis à un régime carné, auquel on ajoutait 100 à 200 gr. d'huile par jour, a paru éliminer des quantités d'acétone et d'acide β-hydroxybutyrique moins élevées que les autres chiens soumis au même régime, moins l'excès de corps gras.

Conclusions.

L'étude du diabète expérimental chez le chien, obtenu par ablation du pancréas suivant la technique de Hedon, nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

— les corps cétoniques existent dans le sang des chiens diabétiques en quantité assez notable après la suppression du traitement insulinien;

— la quantité de l'acide β-hydroxybutyrique est supérieure à celle de l'acétone;

— la répartition globulo-plasmatique de ces deux corps est inégale. Les concentrations plasmatiques sont deux à cinq fois plus grandes que les concentrations globulaires.

L'étude des organes faite pour mieux connaître le degré et les modalités de l'intoxication cétonique et cétogène a mis en évidence la fixation des corps cétoniques sur les tissus; les concentrations sont presque toujours nettement plus fortes dans les tissus que dans le sang.

Nos dosages montrent des concentrations différentes dans les divers organes. Les valeurs les plus élevées sont observées dans le foie, la rate, le muscle, le cerveau pour l'acétone; dans le rein, le cerveau, le foie, le cœur, le muscle pour l'acide β-hydroxybutyrique.

L'étude du sang afférent et efférent des organes, montre une action complexe des divers organes :

action destructrice et éliminatrice du rein;

formation d'acide β-hydroxybutyrique par le muscle plus marquée que la formation d'acétone (ceci confirme la notion classique de l'incapacité de l'organisme diabétique à brûler les corps cétoniques);

le parenchyme nerveux au contraire semble fixer ou détruire de l'acide β-hydroxybutyrique et provoque dans le sang une augmentation de la concentration cétonique;

le poumon décompose l'acide β-hydroxybutyrique; il détruit ou élimine l'acétone;

le foie augmente au contraire la concentration de tous les corps cétoniques; son rôle cétogène paraît prédominant.

L'insuline diminue les corps cétoniques du sang plus vite que ceux des organes.

L'élimination urinaire des corps cétoniques, bien que parfois minime, nous est apparue très nette dans tous les cas après la

suppression de l'insuline. L'acidose est confirmée par le chiffre très bas du pH urinaire.

La courbe d'excrétion des corps cétoniques montre :

une élimination demeurant à des valeurs quasi physiologiques durant le traitement insulinien, puis augmentant brusquement après la cessation des injections, pour retomber parfois avec la prolongation de la période sans insuline et les progrès de la dénutrition.

L'élimination pulmonaire d'acétone a été trouvée très faible.

L'élimination biliaire au contraire et l'élimination intestinale, se sont révélées importantes quoique inférieures à l'élimination urinaire.

Le régime a paru jouer un rôle important dans l'acidose des chiens dépancréatés. L'adjonction des corps gras à la ration a plutôt diminué l'excrétion des corps cétoniques.

B) ÉTUDE DE L'ACIDOSE DU DIABÈTE EN CLINIQUE HUMAINE.

Les recherches expérimentales ont surtout de la valeur dans la mesure où elles servent et où elles apportent des documents à la clinique et à la thérapeutique humaine. Nous avons donc complété nos recherches sur l'animal, en utilisant les indications qu'elles nous avaient données, par un certain nombre de recherches faites sur l'homme et nous avons essayé de comparer les divers résultats obtenus.

Nous avons observé deux cas de coma diabétique pour lesquels nous avons pu réaliser post mortem des déterminations sur les organes. De plus, nous avons étudié un certain nombre d'échantillons de sang et d'urine de diabétiques ; nous avons recherché chez eux la répartition des corps cétoniques, leur élimination et l'action de l'insuline.

Fixation et répartition des corps cétoniques dans le diabète et le coma diabétique.

OBSERVATION n° 1. — Mars... Femme de 54 ans, diabétique depuis longtemps et traitée à l'insuline. Entre à l'Hôtel-Dieu (Service du professeur Dalous) dans le coma,

ayant eu la veille des vomissements et après une période où le traitement insulinique avait été un peu négligé. Le coma est complet, la résolution musculaire absolue. Le pouls est accéléré, la tension artérielle à 10-6. Température : 38,8; les téguments sont pâles, les extrémités refroidies. La respiration se fait suivant le rythme de KUSSMAUL. Les urines présentent une forte réaction de LEGAL et de GERHARDT.

La malade, entrée à 11 heures, le 19 décembre 1933, reçoit aussitôt une injection de 80 unités d'insuline accompagnée de 10 cc. d'huile camphrée et d'une injection intraveineuse de 1/4 de mmgr. d'ouabaïne. On injecte en même temps 250 cc. de sérum glucosé isotonique et 150 cc. de sérum bicarbonaté à 17 p. 1000. Les examens de laboratoire sont pratiqués à 12 h. 30, 1 h. 30 après la première injection d'insuline. Dans l'après-midi, la malade reçoit 20 unités d'insuline toutes les deux heures, à 13 heures, 15 heures et 17 heures, avec des injections de sérum glucosé en quantité telle qu'on injecte 1 gr. de glucose par unité d'insuline. Nouvelle injection de 1/4 de mgr. d'ouabaïne, à 17 heures. Le second prélèvement de sang et d'urine est fait à 18 h. 30, 3/4 d'heure après une injection de sérum glucosé et 1 h. 30 après une injection d'Endopancrine.

La malade paraît sortir du coma tard dans la soirée. Le lendemain, malgré la continuation de l'insuline (3 injections de 20 unités pendant la nuit, 60 unités le matin) l'injection de sérum glucosé (500 cc.), d'huile camphrée, de spartéine et de caféine, la malade retombe dans le coma. La dyspnée n'a plus le caractère de KUSSMAUL typique. La malade meurt à 14 heures.

Examens de laboratoire. — 3 groupes de prélèvements ont été faits.

1er prélèvement : le matin à 12 h. 30, 1 h. 30 après l'injection de 60 unités d'insuline, on prélève sang et urines, celles-ci par sondage. L'élimination acétonique pulmonaire est également étudiée.

2e prélèvement : le soir à 18 h. 30, 3/4 d'heure après une injection de sérum glucosé et 1 h. 30 après une injection de 20 unités d'insuline, on prélève sang, urines et liquide céphalo-rachidien.

3e prélèvement : fait le lendemain matin à 10 heures. Il ne peut servir qu'au dosage de l'urée sanguine.

Enfin, un nouvel examen est fait sur le sang, l'urine et le liquide céphalo-rachidien recueillis 2 heures après la mort. On examine aussi afin d'y doser les corps cétoniques, les organes suivants : foie, reins, muscles, pancréas.

Examen du sang. — Glycémie à l'entrée, 4 gr. 35 p. 1000. réserve alcaline : 18,2 %.

Dosage des corps cétoniques :

1er prélèvement, 12 h. 30 :

	Acétone totale gr. p. 1000	ac. δ-hydroxybut. gr. p. 1000
plasma.....	0.410	1.763
globules.....	0.309	0.175
2e prélèvement, 18 h. 30 :		
plasma.....	0.520	1.536
globules.....	0.412	0.206
Sang post mortem :		
sang total.....	0.095	1.502

Au cours du 2e prélèvement, la réserve alcaline est remontée à 29,5, elle est, le lendemain à 33,1. L'urée sanguine est à 0,56 puis 0,61 lors des 1er et 2e dosages. Elle monte le lendemain matin à 1 gr. 28 pour arriver, après la mort, à 1 gr. 31.

Elimination urinaire :

	Acétone totale gr. p. 1000	ac. δ-hydroxybut. gr. p. 1000
à 12 h. 30.....	1.132	4.421
à 18 h. 30.....	1.548	4.830

Autres recherches faites sur l'urine :

urée : 7 gr. 1 p. 1000;
glucose : 35 gr. 5 p. 1000;
pH. : 4,2;
présence d'albumine : 0 gr. 10 ‰.

Elimination pulmonaire. — Trois séries de dosages ont été faites :

1° de 12 h. 45 à 13 h. 30, acétone éliminée 0 gr. 0637 soit 0 gr. 112 en 1 heure;

2° de 13 h. 30 à 14 heures, acétone éliminée 0 gr. 0716 soit 0 gr. 143 en 1 heure;

3° de 18 h. 20 à 18 h. 55, acétone éliminée 0 gr. 0888 soit 0 gr. 152 en 1 heure.

Ces chiffres, rapportés à 24 heures, donneraient une élimination moyenne de : 3 gr. 648.

Examen des humeurs. — Le dosage des corps cétoniques dans le liquide céphalo-rachidien, a donné les résultats suivants :

	Acétone	Ac. δ-hydroxybut.
L. CR. 18 h. 30.....	0.805 gr. ‰	1.301 ‰
L. CR. post-mortem....	0.047 gr. ‰	0.111 ‰

Examen des organes :

	Acétone totale gr. pour 1000	ac. δ-hydroxybut. gr. p. 1000
Rein.....	0.553	1.394
Foie.....	0.757	0.454
Pancréas.....	0.207	2.093
Muscles.....	0.310	1.872

Cette observation nous montre, outre l'intérêt de l'apparition d'une nouvelle poussée comateuse, avec augmentation de l'urée sanguine :

1° Le taux de fixation des corps cétoniques dans le plasma et les globules et l'évolution de ces corps, après les injections d'insuline;

2° Les éliminations urinaire et pulmonaire;

3° La répartition des corps cétoniques dans les divers organes;

4° L'action du rein et celle de l'insuline sur l'évolution des manifestations cliniques et biochimiques du coma diabétique.

La proportion des corps cétoniques est différente dans le plasma et dans les globules; acétone totale et acide β-hydroxybutyrique sont, dans chaque cas, plus abondants

dans le plasma. Cependant leur proportion n'est pas rigoureusement constante, surtout en ce qui concerne l'acide β-hydroxybutyrique. Le rapport de l'acétone globulaire à l'acétone plasmatique est égal à : 0,79 et 0,75 lors de nos deux prélèvements, tandis que le rapport de l'acide β-hydroxybutyrique des globules à celui du plasma va de 1/10e à 2/10e environ. Sans doute, faut-il faire intervenir ici, pour expliquer ces différences, non pas seulement les processus habituels de répartition des corps cétoniques dans les éléments figurés et le plasma sanguin, mais aussi l'action de l'insuline. *Celle-ci amène la disparition des corps cétoniques du sang, non pas par une action globale qui porterait à la fois et avec la même intensité sur tous les corps cétoniques, plasmatiques et globulaires, mais, par une action élective s'exerçant inégalement sur l'acétone totale et sur l'acide β-hydroxybutyrique, d'abord dans le plasma, puis dans les globules.* Nous notons une diminution de l'acide β-hydroxybutyrique plasmatique, entre le premier et le deuxième dosage, tandis que dans le même temps les autres corps cétoniques et l'acide β-hydroxybutyrique des globules ont plutôt augmenté; cette diminution se manifeste encore davantage pour le sang total recueilli après la mort et s'applique à l'ensemble des composés cétoniques. Il est probable que chez cette malade l'évolution de l'acétonémie et de l'acidose se serait faite favorablement si un *élément rénal*, important, n'était venu apporter un facteur de gravité supplémentaire.

Les éliminations pulmonaire et urinaire sont relativement plus élevées que celles que nous avons trouvées chez nos chiens dépancréatés.

L'élimination pulmonaire de 112 et 143 mmgr. par heure quoique faible est beaucoup plus élevée que l'élimination observée chez nos chiens dépancréatés, sevrés d'insuline. Même en faisant le rapport de l'élimination au poids du corps, nous trouvons encore un chiffre plus élevé

chez cette femme. Les chiens éliminaient à peu près 1 mmgr d'acétone par kilog et par heure, nous en trouvons 2 environ chez cette malade.

L'élimination urinaire, importante, mérite quelque attention. Elle a augmenté dans ses deux termes, acétone totale et acide β-hydroxybutyrique entre le premier et le deuxième prélèvement. Cette augmentation peut s'expliquer : soit par une décharge d'acétone et de corps cétogènes due à l'action commençante du traitement insulinien, soit par un traitement insulinique insuffisant, soit par un défaut d'apport de glucose.

En tous cas, la concentration de l'urine en acétone et en acide β-hydroxybutyrique est nettement plus élevée que dans le sang. Nous trouvons 1 gr. 132 et 1 gr. 548 d'acétone urinaire par litre pour des concentrations plasmatiques correspondantes de 0,410 et 0,520 d'acétone.

Ces faits seraient en contradiction avec les conclusions de WIDMARK, CHABANIER, BRIGGS et SHAFFER qui admettent que la concentration de l'acétone dans l'urine et dans le sang est sensiblement la même et que l'on pourrait connaître la seconde d'après la première.

La répartition des corps cétoniques dans les divers organes montre après la mort et malgré les doses importantes d'insuline qui ont été faites, une teneur encore appréciable de ces organes en acétone et acide β-hydroxybutyrique. Nous notons les chiffres les plus élevés pour ce dernier acide, *dans le pancréas et le muscle*, puis dans le rein et le foie. Les teneurs en acétone varient en sens inverse et diminuent du foie au rein et du pancréas au muscle.

L'accumulation importante de l'acide β-hydroxybutyrique dans le pancréas pourrait résulter de la plus grande inhibition ou destruction de l'insuline à ce niveau par la sécrétion externe pancréatique, suivant la théorie d'explication du trouble basal diabétique de EPSTEIN et ROSEN-

THAL. Les teneurs du rein et du muscle sont assez voisines, avec un rapport entre les quantités d'acétone totale et d'acide β-hydroxybutyrique respectivement égal à 38 et 16 %. Cette différence marquerait un pouvoir de destruction plus grand pour le rein que pour le muscle, vis-à-vis de l'acide β-hydroxybutyrique.

La teneur du foie, en cet acide, est très faible alors que le taux d'acétone totale y est relativement fort. Il faut faire intervenir ici une action marquée de transformation par le foie de l'acide β-hydroxybutyrique en acide diacétique.

Remarquons, en outre, que le taux des corps cétoniques des organes est, après la mort, plus élevé que celui du sang prélevé au même moment; seule fait exception la teneur du foie en acide β-hydroxybutyrique.

Enfin, nous avons noté une importante modification de l'azotémie au cours de l'évolution de ce coma. L'urée sanguine passe rapidement de 0,58 à 1 gr. 28 et 1 gr. 31. *Ceci nous montre l'intervention dans ce cas d'un important élément rénal*, déjà soupçonné par la présence de l'albuminurie. Le coma diabétique typique de cette femme était en voie d'amélioration lorsque la brusque déficience rénale, déjà latente sans doute, est venue faire succéder un syndrome de coma urémique à celui du coma diabétique. Ce cas est comparable à ceux déjà rapportés par M. LABBÉ et par AMBARD et MERKLEN.

OBSERVATION 2. — Coma diabétique chez une femme de 32 ans, 60 kilogs. Entrée à l'Hôtel-Dieu le 2 avril 1934, dans le service du professeur LAPORTE. Diabétique ancienne, traitée à l'insuline depuis 5 ans (100 unités par jour). La malade en bon état général s'était fatiguée les jours précédents, en raison de son métier de vendeuse dans un magasin.

A l'entrée, la malade n'est pas dans un coma complet, les réflexes sont tous conservés. Le pouls est rapide, la tension artérielle à 13-7. Le cœur est normal, la respiration montre

un rythme de KUSSMAUL assez net. Quelques signes de condensation pulmonaire à l'auscultation des bases.

La malade présente une cyanose intense des membres inférieurs, avec en même temps des troubles trophiques assez nets et des douleurs vives. L'entourage de la malade, quelque peu au courant de la thérapeutique à suivre en pareil cas (c'est la 4e ou 5e fois que cette femme est dans le coma ou le précoma) lui a prodigué, depuis le début de l'accident, survenu brusquement la veille au soir, une multitude d'injections d'insuline dont le compte n'a pas été tenu et sans que des hydrates de carbone soient administrés en même temps. Certainement, la malade a au moins reçu, depuis la veille au soir, plus de 200 unités d'insuline (sa dose journalière habituelle étant de 100 unités). A l'entrée à l'hôpital, le soir à 5 heures, elle reçoit 80 unités d'insuline et une injection de sérum glucosé et bicarbonaté, 500 cc. en tout.

Les examens de laboratoire, faits à 20 heures, montrent :

Dans les urines :

réaction de LEGAL +++
réaction de GERHARDT +++
albumine ++
glucose : 2 gr. ‰.
urée : 9 gr. 6 ‰.

Dans le sang :

glycémie : 1 gr. 38 ‰.
réserve alcaline : 28,42 %.
azotémie : 0,81 ‰.

Dosage des corps cétoniques :

	acétone totale gr. p. 1000	ac. β-hydroxybut. gr. p. 1000
plasma.	0.350	1.082
globules.	0.070	0.165
urine.	2.192	15.659

Le lendemain matin, 1 h. 30 après une injection de 30 unités d'insuline, la malade ayant reçu, depuis la veille 4 injections de 30 unités chacune, accompagnées de sérum glucosé, l'examen du sang et des urines montre :

Sang :

réserve alcaline : 31,81 %.
glycémie : 4 gr. ‰.
urée : 1 gr. 02 ‰.

Urine :

glucose : 28 gr. 2 ‰.
urée : 8 gr. 8 ‰.

Dosage des corps cétoniques :

	acétone totale gr. p. 1000	ac. β-hydroxybu gr. p. 1000
plasma.	0.344	1.348
globules.	0.200	0.261
urine.	1.454	9.505

L'amélioration de la malade se produit, assez rapidement, la conscience est complètement revenue le lendemain. Le 5 avril, un nouvel examen montre :

Urée sanguine : 0.53 ‰.

Dosage des corps cétoniques :

	acétone totale gr. p. 1000	ac. β-hydroxybut. gr. p. 1000
plasma.	0.110	0.540
globules.	0.033	0.343
urine.	0.405	0.757

La malade quitte l'hôpital et ne peut être suivie.

Ce cas nous a permis de faire l'étude de la répartition des corps cétoniques dans le sang et dans l'urine.

Ici, comme dans le cas précédent, la concentration des corps cétoniques dans l'urine est nettement supérieure à celle du sang : 2,192 pour 0,350; 1,454 pour 0,344. L'élimination urinaire de l'acide β-hydroxybutyrique est importante, elle atteint une concentration de 15 gr. par litre et le débit des vingt-quatre heures ne devait pas être inférieur à 20 gr.

Le rapport des corps cétoniques plasmatiques et globulaires nous a paru variable dans nos divers dosages : 0,20, 0,38, 0,30 pour l'acétone totale; 0,15, 0,19, 0,63 pour

l'acide β-hydroxybutyrique. Nous pensons que cela tient à l'action inégale de l'insuline sur les corps cétoniques du plasma et des globules, cette action étant plus rapide pour le plasma, et à la situation différente de nos prélèvements par rapport aux injections d'insuline.

Les signes d'insuffisance rénale que nous avons observés ici (azotémie 1 gr. 02, albuminurie importante) se sont améliorés assez vite en même temps que le coma diabétique. L'urée sanguine avait repris une valeur à peu près normale (0,53) trois jours après.

OBSERVATION 3. — Aug. Dav., 32 ans, tuberculose et diabète, 45 kilogs. Malade du service du professeur DALOUS. Observation clinique et antécédents dûs à l'obligeance du docteur CANTEGRIL.

Femme issue d'une famille de diabétiques. Oncle et père morts de diabète (gangrène humide). Antécédents personnels : gros diabète depuis 10 ans. Traitée à l'insuline depuis 18 mois. Quelques complications infectieuses (furonculose) sans gravité depuis. L'état général restait bon, cette femme avait eu, au cours de son diabète une fille âgée actuellement de 3 ans, en bonne santé; la grossesse n'avait en rien modifié l'évolution du diabète. Bacillose pulmonaire débutant il y a 2 ans. Lésions bilatérales avec prédominance à gauche. Pneumothorax gauche entretenu depuis et donnant de bons résultats, aidé par cure de repos. Bon équilibre nutritif grâce à 40 unités quotidiennes d'Endopancrine; quelques grammes de glycosurie seulement.

En octobre 33, la malade est envoyée dans un sanatorium. Le pneumothorax y est continué, mais la cure d'insuline y est irrégulièrement suivie et le régime pas observé.

En mars 34, la malade revient à l'Hôtel-Dieu, très mal, en pleine poussée évolutive fébrile et avec menace de coma.

Sa dyspnée est intense, la cyanose considérable et elle présente des signes de broncho-pneumonie tuberculeuse avec apparition de grandes cavernes et évolution fébrile, rappelant les cas rapportés par DIEULAFOY et M. LABBE. La malade meurt rapidement dans le précoma, 2 jours après son arrivée.

Nous avons pu faire deux séries de déterminations analytiques :

Le 15/3/34 : 3 heures après une injection de 20 unités d'insuline, examen du sang et des urines. La recherche de l'élimination pulmonaire n'a pu être faite en raison de l'état dyspnéique de la malade.

Le 2e examen a été fait le 17 mars, deux heures après la mort.

1er examen :

Sang :

glycémie : 4 gr. 28 ‰.
azotémie : 0 gr. 33 ‰.
R. A. : 38 %.

Urine :

glucose : 50,4 ‰.
pH. : 5,4.
Legal : +++
Gerhardt : +++
albumine : ++

Dosage des corps cétoniques :

1er examen :

	Acétone totale gr. p. 1000	Ac. δ-hydroxybut. gr. p. 1000
	—	—
plasma.	0,060	0,295
globules.	0,070	0,284
urine.	0,092	0,811
2e examen post-mortem :		
plasma.	0,105	0,384
globules.	0,067	0,195
urine.	0,166	1,191

Dosage des corps cétoniques dans les organes (prélèvement fait 2 heures après la mort) :

Foie.	0,232	1,103
Rein.	0,153	2,415
Poumon.	0,203	1,691
Rate.	0,140	1,341
Pancréas.	0,252	1,348
Muscles.	0,106	1,401

L'évolution de la broncho-pneumonie tuberculeuse a joué le principal rôle dans la terminaison fatale de l'affection de cette femme. Cependant la modification subie par l'état diabétique, au cours de cette période terminale mérite de retenir notre attention.

Les teneurs du sang en corps cétoniques sont relativement basses et ne décèlent qu'une acidose modérée. Après la mort, ces chiffres ont un peu augmenté, sans arriver à justifier une mort par intoxication acide. Le chiffre de la réserve alcaline est abaissé, mais il est difficile de lui attribuer une grande valeur; il ne doit être que la résultante de deux variations opposées : abaissement par l'acidose non gazeuse du diabète; augmentation par l'acidose gazeuse de la tuberculose pulmonaire étendue.

Les concentrations des corps cétoniques dans les organes sont beaucoup plus élevées que dans le sang et on peut parler ici de fixation et d'accumulation importante.

Les chiffres les plus forts d'acide β-hydroxybutyrique sont obtenus pour le rein, puis pour le poumon; le foie est ici encore l'organe le moins riche en cet acide.

Pour l'acétone, au contraire, de même que dans le cas précédent, nous trouvons les valeurs les plus grandes dans le foie et le pancréas; la teneur en acétone est plus faible dans le poumon, dans le rein et surtout dans le muscle.

Peut-on établir une relation entre les valeurs élevées des corps cétoniques tissulaires et l'état pulmonaire ? Chez cette malade, l'institution du traitement insulinien n'avait en rien aggravé la tuberculose et avait, au contraire, permis, avec l'institution d'un pneumothorax, une bonne conservation de l'état général.

La suppression du traitement insulinien régulier et d'un régime convenable, aggrave à la fois directement le diabète et indirectement la tuberculose par la plus grande inaptitude du diabétique grave à se défendre contre le bacille. L'aggravation de l'état pulmonaire a été rapide.

C'est surtout cet état qui, à l'arrivée de la malade, faisait porter le pronostic le plus défavorable. Cependant, l'hyperglycémie importante, la présence des corps cétoniques dans le sang et surtout dans les organes, comme on a pu le vérifier après la mort, constituaient des facteurs d'aggravation non négligeables.

Nous pensons que chez cette femme la disproportion habituelle entre l'acétonémie tissulaire et sanguine des diabétiques est encore augmentée par la diminution très importante de l'hématose pulmonaire.

Les lésions pulmonaires très étendues, diminuant considérablement les échanges respiratoires (dyspnée et cyanose intenses) doivent sans doute perturber les éliminations pulmonaires (acétone) et la destruction des corps cétoniques.

Bien que les expériences de SNAPPER, GRUNBAUM et NEUBERG refusent au poumon tout pouvoir de dégradation de l'acide β-hydroxybutyrique, il nous paraît peu probable que les modifications de la lipodiérèse du poumon et de l'élimination respiratoire, à la fois par la diminution du champ de l'hématose et par la dyspnée qui ne laisse pas s'établir l'équilibre de diffusion grâce auquel peut s'éliminer l'acétone, ne retentissent pas sur la fixation des corps cétoniques tissulaires.

OBSERVATION 4. — L. P..., 45 ans, poussée acétonémique au cours d'un diabète gras.

Etude des corps cétoniques sanguins et des éliminations :

Les divers prélèvements faits au même moment donnent les chiffres suivants :

	Acétone totale gr. p. 1000	Ac. δ-hydroxybut. gr. p. 1000
Sang total.	0,063	0,629
Elimination urinaire sur volume recueilli en 1 h.	0,160	1,228
Elimination pulmonaire en 1 h.	0,0014	
En 24 h.	0,034	

Autres examens :

glycémie : 2 gr. 805 ‰.
R. A. : 53,6 %.

Nous trouvons, ici encore, des différences notables entre les concentrations de corps cétoniques dans le sang et les urines et entre les éliminations pulmonaire et urinaire.

CONCLUSIONS

Dans nos diverses observations de diabète humain nous avons recueilli un certain nombre de faits qui nous paraissent mériter quelque attention.

Nous n'avons pas noté de différence essentielle entre les cas de diabète observé en clinique humaine et les diabètes expérimentaux que nous avons réalisés chez le chien : même acidose, même présence des corps cétoniques dans le sang, les humeurs, les tissus, l'urine, la bile avec cependant des chiffres plus élevés pour l'homme.

Les corps cétoniques présents dans le sang se répartissent inégalement, comme chez l'animal, entre le plasma et les globules.

Les rapports $\frac{\text{globules}}{\text{plasma}}$ varient dans des limites assez larges sans doute en raison de l'action de l'insuline qui modifie l'équilibres globulo-plasmatique des corps cétoniques, leur destruction et leurs transformations réciproques.

Les éliminations pulmonaire et urinaire sont relativement plus élevées que chez le chien dépancréaté.

Aussitôt après la mise en œuvre du traitement insulinien nous avons observé une augmentation transitoire de l'élimination urinaire des corps cétoniques : elle s'explique peut-être par une décharge d'acétone et de corps cétogènes due à l'action commençante de la thérapeutique insulinienne.

La concentration urinaire est nettement supérieure à la concentration sanguine, tant pour l'acétone totale que pour l'acide β-hydroxybutyrique.

Les tissus renferment plus de corps cétoniques que le sang circulant. Malgré la mise en œuvre d'une thérapeutique insulinienne énergique les organes renferment après la mort une

quantité appréciable de composés cétoniques. La concentration tissulaire est en moyenne nettement supérieure à la concentration du sang au même moment.

Les teneurs des organes en acétone totale et acide β-hydroxybutyrique sont différentes et confirment la variété des pouvoirs de fixation, de formation ou de destruction de chacun d'eux.

Le foie est assez peu riche en acide β-hydroxybutyrique, contrairement à ce que nous avons vu chez le chien; il renferme au contraire une teneur élevée en acide diacétique et acétone. Peut-être cette plus grande quantité d'acide β-hydroxybutyrique fixée sur le foie de chien est-elle due à la perturbation notable du fonctionnement hépatique et aux grosses lésions du foie que nous avons observées ? Nous pensons que l'importante perturbation du métabolisme azoté du diabète grave n'est pas sans jouer un rôle dans le trouble hépatique et dans l'accumulation de l'acide β-hydroxybutyrique non transformé en ses produits d'oxydation.

Le rein, les muscles et le pancréas, surtout ces deux derniers, sont beaucoup plus riches en acide β-hydroxybutyrique. Pour l'acétone totale les valeurs diminuent du foie au rein, au muscle et au pancréas.

Le liquide céphalo-rachidien contient, avant comme après la mort, des quantités nettement inférieures à celle du sang.

Dans certains cas nous avons pu mettre en évidence une déficience rénale que nous étudierons plus loin.

D'ores et déjà cependant nous pouvons attribuer à cet élément rénal un rôle non négligeable dans l'évolution des accidents acidosiques.

TROISIÈME PARTIE

Le Rein et le Métabolisme des Corps cétoniques

TROISIÈME PARTIE

SOMMAIRE

CHAPITRE PREMIER

Travaux antérieurs

A) *Plan d'étude.*

B) *Action du rein sur les corps cétoniques.*

C) *Etat du rein dans le diabète :*

1° Etat anatomique.

2° Etat fonctionnel.

D) *Cause des lésions rénales.*

E) *Rôle attribué aux lésions rénales.*

CHAPITRE II

Recherches personnelles

A) *Plan des recherches.*

B) *Action du rein sur les corps cétoniques.*

C) *Etat fonctionnel du rein dans le diabète.*

D) *Etat anatomo-pathologique du rein dans le diabète.*

E) *Action des lésions rénales sur le métabolisme des corps cétoniques :*

a) Réalisation de néphrite expérimentale.

b) Injections d'acétone à des chiens néphritiques.

Examen chimique.

Etude anatomo-pathologique.

F) *Résumé et conclusions.*

CHAPITRE PREMIER

Travaux antérieurs

A) Plan d'étude :

Puisque les corps cétoniques s'éliminent en majeure partie par la voie rénale, il était logique de rechercher si le rein joue un rôle dans les perturbations de leur métabolisme ou dans les modifications de leur élimination et si inversement les corps cétoniques, produits en excès ou non éliminés, peuvent avoir une action nocive sur le rein.

Des travaux nombreux ont été faits ayant pour but l'étude dans le diabète du fonctionnement rénal et de la part que prend le rein aux manifestations pathologiques de l'acidose.

Sans entrer dans le détail de tous les travaux qui ont étudié le rein des diabétiques, nous envisagerons seulement ceux qui ont plus particulièrement trait à l'acidose diabétique.

Si nous considérons le fonctionnement rénal dans l'acidose, nous pourrons établir le schéma suivant :

Le rein élimine les corps cétoniques (après les avoir transformés, ou en nature) comme il élimine de nombreux autres corps : déchets du métabolisme normal ou anormal, glucose du diabétique.

Ces corps lèsent peut être le rein et cette lésion pourra à son tour créer de nouvelles modifications du métabolisme et des éliminations rénales.

D'après ce schéma, nous diviserons, dans notre brève étude, les travaux des divers auteurs en trois parties suivant qu'ils envisagent :

1° L'action du rein dans le métabolisme des corps cétoniques (transformation et élimination) ;

2° L'état du rein dans le diabète;

3° L'origine, les conséquences et le rôle des altérations rénales dans le diabète.

B) Action du rein sur les corps cétoniques :

Les reins ont sur le métabolisme des corps cétoniques un rôle prépondérant. Ils sont chargés de leur élimination et d'après de récents travaux, ils doivent en même temps assurer la destruction des corps cétoniques attribuée autrefois à la glande hépatique.

Ces deux fonctions seraient sans doute tout à fait liées et l'élimination en nature porterait sur les quantités non détruites en produits d'oxydation plus simples.

Le pouvoir de dégradation du rein sur les corps cétoniques se manifesterait, d'après Snapper et Grunbaum, non pas sur les radicaux gras eux-mêmes, mais sur leurs produits intermédiaires d'oxydation : l'acide β-hydroxybutyrique serait transformé en acide diacétique.

A ce pouvoir de destruction vient comme complément s'ajouter un pouvoir d'élimination. Cette élimination ne se ferait que par diffusion au moins en ce qui concerne l'acétone (Ambard et Chabanier, Widmark, Briggs et Shaffer).

Le rôle éliminateur du rein vis-à-vis du glucose possède pour certains auteurs (Ambard, Chabanier) une valeur prépondérante dans le diabète; et le facteur rénal de cette affection serait plus important que le facteur résultant du trouble du métabolisme.

Pour ces auteurs, ce qui est capital chez le diabétique,

c'est le seuil rénal du glucose d'ailleurs essentiellement mobile.

Cette action du rein s'appliquerait de la même façon aux corps cétoniques.

C) Etat du rein dans le diabète :

Cet état du rein a été considéré à un double point de vue anatomique et fonctionnel :

1° *Etat anatomique.* — Nous nous occuperons d'abord des lésions anatomo-pathologiques trouvées dans le rein des diabétiques. Elles sont de trois ordres et comprennent :

a) Des lésions de néphrite chronique interstitielle trouvées chez des diabétiques âgés et qui ne sont que des lésions banales du mal de Bright sans rapport avec le diabète;

b) Des lésions de néphrite épithéliale aiguë, fréquentes dans le coma diabétique et qui pourraient avoir une dépendance étroite avec l'évolution de l'acidose et l'apparition du coma (M. Labbé) ;

c) Des lésions qui seraient caractéristiques du diabète, lésions décrites par Armanni, puis Ehrlich en 1883.

Elles consistent essentiellement dans une infiltration glycogénique des anses de Henle, gagnant parfois les glomérules ou les tubes contournés et englobant ainsi les lésions nécrotiques de ces tubes décrites par Ebstein.

A côté de ces lésions anatomiques, on peut concevoir des troubles purement fonctionnels.

2° *Etat fonctionnel.* — Les cas de coma diabétique s'accompagnent souvent de néphrite fonctionnelle nette. Dans l'acidose il y aurait hyperproduction mais surtout défaut d'élimination d'acides (Chabanier, Warburg, Mordre,

Oudin), et Chabanier envisage l'existence d'une vraie néphrite fonctionnelle.

Cette néphrite fonctionnelle se caractériserait par un défaut d'élimination de l'urée et son augmentation dans le sang (Chauffard et Rendu).

Depuis que Chauffard et Rendu l'ont observé les premiers, cet accroissement de l'azotémie a été signalé maintes fois dans le diabète grave et dans le coma ou précoma (Merklen, Chabanier, Roque et Delore, Labbé).

M. Labbé et Boulin, apportant une statistique de 41 cas concluent que l'azotémie augmente dans 38 % des cas et varie de 0 gr. 50 à 0 gr. 75 p. 1000. Cette élévation serait due autant à de la sclérose rénale qu'à une néphrite fonctionnelle.

Dans le diabète grave, l'azotémie observée serait plutôt due à la désassimilation azotée et par conséquent d'origine extra rénale.

Les troubles fonctionnels se manifesteraient aussi plus simplement par de l'albuminurie. Si cette albuminurie fréquente chez les diabétiques et décrite depuis longtemps par Kulz, Bouchard, von Noorden, M. Labbé, Teissier et Salles peut appartenir à une lésion anatomique, elle peut aussi être d'origine purement fonctionnelle, survenir à la suite d'un régime trop carné (albuminurie digestive de Teissier) ou dépendre d'un défaut du métabolisme des protides par mauvais fonctionnement du foie (Labbé).

La néphrite fonctionnelle du rein pourrait aussi se traduire par une augmentation de l'azote résiduel (Roque, Paupert-Ravaut et Delore).

Enfin, elle pourrait se manifester par un défaut d'élimination de l'acide diacétique, signalé par de nombreux auteurs étrangers (Bock, Field et Ader, Warburg, Payne et Poulton) et entraînant une rétention des corps cétoniques en amont du rein (Warburg).

D) Cause des lésions rénales :

a) La néphrite épithéliale observée dans le diabète grave et dans le coma a été attribuée à diverses causes :

Insuffisance cardiaque;

Hypochlorémie;

Action nocive de l'insuline (non vérifiée).

Il paraît plutôt que les reins sont lésés par suite du passage abondant de corps cétoniques : acétone, acide diacétique, acide β-hydroxybutyrique.

Cela avait été observé par von Jaksch, Albertoni et Pisenti qui par injection de grosses quantités d'acétone réalisent expérimentalement des lésions des épithéliums rénaux. Mais Mayer, Rathery et Shaffer n'ont pas réussi à reproduire ces lésions expérimentales.

b) Les lésions caractéristiques du diabète de Armanni, Ehrlich, sont attribuées au passage de l'urine chargée de glucose.

Ce rôle du glucose n'est pas absolument prouvé.

Rathery attribuerait plutôt ces lésions à la polyurie.

Les recherches de Gierke les retrouvant lors du diabète expérimental du chien mais aussi dans les reins des animaux phloridzinés ou à plexus cœliaque détruit ne prouvent pas absolument le rôle de la glycosurie; d'autres altérations du métabolisme sont produites par ces pratiques expérimentales.

E) Rôle attribué aux lésions rénales :

L'atteinte rénale produirait une non destruction et une non élimination des corps cétoniques.

Cela n'a pu être complètement démontré. En dehors des cas particuliers où l'on a pu mettre en évidence une grosse rétention sanguine de corps cétoniques, avec une élimination urinaire nulle (Warburg) ou très faible, on ne peut attribuer aux lésions rénales un rôle primordial dans l'éta-

blissement du coma. La lésion du rein peut aggraver le coma ou le diabète maigre. Elle ne paraît pas pouvoir à elle seule jouer directement un rôle essentiel dans les accidents acidosiques.

Seul le mécanisme d'aggravation de l'acidose rénale venant s'ajouter à l'acidose diabétique, paraît bien établi.

Nous pouvons conclure avec M. Labbé, que si « les lésions et les troubles fonctionnels des reins interviennent dans les diverses formes de diabète et aux diverses périodes de l'évolution de la maladie, elles évoluent pour leur propre compte, aggravant le syndrome diabétique, favorisant les phénomènes d'intoxication, mais se laissant facilement dissocier par une bonne analyse clinique et distinguer des symptômes qui sont liés au diabète lui-même » (M. Labbé).

CHAPITRE II

Recherches personnelles

A) Plan des recherches :

Le court exposé des notions actuellement acquises sur l'état du rein et sur son rôle dans le métabolisme des corps cétoniques montre le plan que nous avons suivi dans nos recherches.

1° Nous avons envisagé dans nos diverses expériences l'action du rein sur les corps cétoniques;

2° Nous avons recherché :

a) L'état fonctionnel du rein dans nos observations de diabète humain et dans nos expériences de diabète expérimental ou d'injection de corps cétoniques;

b) L'état anatomique des reins dont les lésions ont été comparées à celles des autres organes dans nos cas de diabète clinique, de diabète expérimental, d'injections lentes ou massives d'acétone et d'acide butyrique.

Cette étude anatomique fera l'objet d'un chapitre spécial;

3° Enfin, pour étudier le rôle du rein dans le métabolisme des corps cétoniques, nous avons réalisé chez des animaux des lésions de néphrite expérimentale et nous avons étudié chez eux, comme nous l'avions fait chez le chien normal, la répartition, la fixation et l'élimination des corps cétoniques.

B) Action du rein sur les corps cétoniques :

Nos recherches des corps cétoniques dans les organes normaux nous montrent :

Dans le rein de l'homme 7 mgr. environ d'acétone, 73 à 99 mgr. d'acide β-hydroxybutyrique.

Dans le rein de chien 6 à 8 mgr. d'acétone, 80 à 93 mgr. d'acide β-hydroxybutyrique.

Ces valeurs sont plutôt inférieures à celles du poumon, du foie et du cerveau et supérieures à celles du cœur et du muscle.

Cela montrerait que le rein a pour les corps cétoniques un pouvoir de destruction assez important et confirmerait l'hypothèse de Snapper et Grunbaum sur le rôle cétolytique du rein.

Lors de l'injection d'acétone à l'animal sain, l'étude du sang afférent et du sang efférent des divers organes montre dans chaque cas un abaissement de 7 à 8 mgr. dans la teneur du sang en acétone après la traversée rénale.

Après l'injection d'acide butyrique à un chien (expérience n° LV) l'examen du rein indique une concentration assez élevée en acide β-hydroxybutyrique qui n'est dépassée que par celle du foie et une teneur en acétone totale plus élevée que dans les autres organes.

L'augmentation de l'acide diacétique et de l'acétone au même titre que celle de l'acide β-hydroxybutyrique montrent l'action formatrice et transformatrice du rein vis-à-vis des corps cétoniques.

Chez le chien dépancréaté, l'étude du sang afférent et efférent a montré après la traversée du rein, comme chez le chien normal, une diminution constante de la teneur en acétone totale et en acide β-hydroxybutyrique.

Enfin la recherche des fixations de corps cétoniques sur le rein diabétique a donné dans tous les cas un chiffre faible d'acétone totale témoignant de la destruction des corps cétoniques au niveau du rein.

La teneur en acide β-hydroxybutyrique est toujours élevée et indiquerait une formation importante de cet acide bien qu'elle ait été niée dans certains cas. (Incapacité du rein à transformer l'acide butyrique en acide β-hydroxybutyrique, SNAPPER, GRUNBAUM et NEUBERG.)

Cette action du rein a pu être également recherchée dans deux de nos cas de diabète humain.

Elle nous montre de même, fixées sur le rein, une quantité assez importante d'acide β-hydroxybutyrique et une quantité plus faible d'acétone. *Par conséquent, dans tous nos cas, le pouvoir cétolytique du rein paraît important.* Il est complété par le pouvoir d'élimination.

Nous ne nous arrêterons pas à cette élimination, nous en avons déjà donné de nombreux chiffres. *Ils montrent que le rein est l'émonctoire principal des corps cétoniques dont le rôle dépasse largement celui des autres organes d'élimination.*

C) ETAT FONCTIONNEL DU REIN DANS LE DIABÈTE :

Nous avons recherché l'état du rein dans nos divers cas de diabète expérimental ou humain. Dans tous, nous avons trouvé des troubles fonctionnels dépendant sinon des lésions anatomiques que nous étudierons dans un chapitre suivant et que nous ne rechercherons pas en ce moment, du moins de l'existence d'une néphrite fonctionnelle.

Cette néphrite se manifeste par de l'albuminurie, par une élévation de l'urée sanguine.

L'albuminurie a existé chez tous nos chiens dépancréatés, s'accompagnant d'une augmentation de l'urée sanguine mais non d'une diminution de l'urée urinaire. Sans doute faut-il voir dans la grosse désassimilation azotée du diabète pancréatique l'explication de ce fait.

Chez le chien dépancréaté n° 7, nous trouvons les résultats suivants :

pH.	4,4
Urée.	32 gr. 1 ‰
Albumine.	0 gr. 05 ‰
Urée sanguine.	0 gr. 61 ‰

Chez le chien dépancréaté n° 8 l'examen des urines conduit à ces résultats :

pH.	4,6
Urée.	14 gr. 3 ‰
Albumine.	0 gr. 10 ‰
Urée sanguine.	0 gr. 66 ‰

Pour le chien dépancréaté n° 14 deux examens successifs ont été faits :

	Exam. du 15-4-34	Exam. du 28-4-34
pH.	4	3,8
Acidité en PO^4H^3.	2,85 ‰	3,57 ‰
Urée.	52,7 ‰	67,1 ‰
Albumine.	0,08 ‰	0,10 ‰
Urée sanguine.	0,74 ‰	1,86 ‰

Dans les cas de diabète en clinique humaine, nous trouvons également une altération rénale décelée au moins par des signes fonctionnels sinon par des signes anatomopathologiques.

Observation I. — La malade de cette observation présente une importante altération rénale qui a amené la succession d'un coma urémique au coma diabétique.

Nos dosages fournissent les chiffres suivants :

			gr. ‰	
Urée sanguine. . . .	0,56	0,61	1,28	1,31
Urée urinaire. . . .	7,1		6,3	
Albumine.	0,10		0,10	
pH.	4,2		4,6	

Observation II. — Coma à évolution favorable.

Résultats analytiques :

		gr. ‰	
Urée sanguine. . . .	0,81	1,02	0,53
Urée urinaire. . . .	9,6		
Albumine.	0,04		

Observation III. — Tuberculose et diabète.

Nous trouvons :

Urée sanguine.	‰	0 gr. 33
Urée urinaire.	‰	13 gr. 6
Albumine.	‰	0 gr. 02

Cet ensemble de résultats nous permet d'affirmer qu'il y a tout au moins coïncidence entre les troubles fonctionnels du rein et le coma ou le diabète grave : azotémie et albuminurie dans les deux premières observations, albuminurie dans la troisième.

De plus, sans vouloir attribuer pour cela à l'élément rénal un rôle primordial dans la genèse et la marche des accidents acidosiques, nous constatons une évolution parallèle, vers l'aggravation ou vers l'amélioration, des signes fonctionnels rénaux et du coma diabétique.

Le coma de notre observation I se termine par la mort et nous voyons successivement l'urée sanguine monter de 0 gr. 61 à 1 gr. 28 et 1 gr. 31.

Inversement, l'amélioration constatée dans notre observation III coïncide avec une diminution de l'azotémie de 1 gr. 02 à 0 gr. 53.

D) Etat anatomopathologique du rein dans le diabète :

Des lésions anatomopathologiques se surajoutent-elles à ces troubles fonctionnels, au moins dans les formes graves ?

C'est en vue d'étudier ce problème que nous avons fait une série d'examens histologiques groupés dans le chapitre suivant et dont nous donnons ici un bref résumé :

Dans tous nos cas de diabète pancréatique expérimental du chien, nous trouvons des lésions rénales importantes.

Elles consistent en une dégénérescence graisseuse élective de la médullaire.

Plus ou moins complète suivant les cas, cette dégénérescence porte surtout sur les pyramides de FERREIN, branches descendantes et ascendantes des tubes de HENLE, tubes collecteurs.

Les pyramides de MALPIGHI, les tubes contournés et les glomérules sont intacts.

Ces lésions rénales s'accompagnent de lésions dégénératives de même nature du foie et de la surrénale.

Dans nos cas de diabète humain, nous trouvons deux résultats différents :

Pour l'observation I, dégénérescence graisseuse modérée de la partie moyenne des tubes excréteurs; réaction fibro-conjonctive diffuse accentuée avec, en particulier, une réaction scléreuse intense dans les pyramides de MALPIGHI.

Dans l'observation II, pas de lésions de néphrite épithéliale; une réaction fibro-conjonctive tout à fait modérée, avec néphrite scléreuse banale.

Ces lésions sont dans les deux cas accompagnées de dégénérescence graisseuse modérée mais nette de la glande hépatique.

Nous pouvons donc dire dès maintenant qu'aux troubles fonctionnels rénaux, s'associent des lésions anatomiques, constantes dans le diabète pancréatique expérimental, inconstantes et d'intensité variable dans le diabète humain.

Ces lésions sont dans notre deuxième cas, limitées à une faible réaction scléreuse, mais ne s'accompagnent alors

que d'une symptomatologie fonctionnelle fruste (albuminurie sans azotémie).

Après injections d'acide butyrique et d'acétone chez des lapins, les organes examinés n'ont montré en dehors de quelques lésions hépatiques aucune altération rénale.

E) Action des lésions rénales sur le métabolisme des corps cétoniques :

Enfin pour rechercher si, par la constitution de lésions rénales, on pouvait déceler un trouble dans la fixation l'élimination ou les transformations des corps cétoniques, nous avons réalisé chez le chien des lésions de néphrite expérimentale.

a) *Réalisation de néphrite expérimentale*

Afin de réaliser une néphrite épithéliale aiguë ou subaiguë analogue à celles que l'on peut observer dans certains comas diabétiques, nous avons utilisé le cyanure de mercure.

Il produit une nécrose brutale et généralisée des cellules épithéliales des tubes contournés sans altération glomérulaire.

Nous avons préféré un sel de mercure à un sel d'urane, car l'urane, s'il donne une néphrite glomérulo-épithéliale, paraît aussi donner une altération hépatique plus marquée (Traissac).

Nous avons donc injecté à des chiens, par voie intraveineuse, après dilution dans une quantité assez grande de sérum physiologique, de 2 mgr. 5 à 1 mgr. 5 de cyanure de mercure par kilog.

La dose de 2 mgr. 5 nous a paru excessive, entraînant trop rapidement la mort pour nous permettre l'étude de la fixation et de la répartition des corps cétoniques.

Après tâtonnements, nous avons adopté la dose de 1 mgr. 5 de cyanure de mercure par kilog. A cette dose, la

néphrite provoquée était plutôt subaiguë et nous laissait le temps de pratiquer l'injection d'acétone.

La survie de l'animal injecté était de quatre à cinq jours.

b) *Injections d'acétone à des chiens néphritiques*

α) *Examens chimiques*

Expérience n° LXXII. — Chien n° 25, 12 kilogs.

Le 19 avril, injection intraveineuse sous légère anesthésie à l'éther de 18 mgr. de cyanure de mercure dilués dans 30 cc. de sérum physiologique, soit 1 mgr. 5 par kilog.

Le 23 avril, alors que l'azotémie est à 6 gr. 26 et que les quelques gouttes d'urine émises sont très albumineuses, nous faisons une injection intraveineuse de 24 cc. d'acétone dilués dans 200 cc. de sérum physiologique. Injection difficile par suite du tremblement, des contractions et des tressaillements musculaires très violents de l'animal.

Il meurt le lendemain matin à 11 heures, vingt-cinq heures après l'injection.

Prélèvements immédiats : Sang, bile, organes.

La vessie est complètement vide.

Des fragments d'organes sont conservés en vue de l'examen histologique.

Examens de laboratoire.

Sang : Urée..... 7 gr. 77 ‰
— R. A..... 24,3 %

Dosage des corps cétoniques dans le sang.

	Acétone gr. ‰	Ac. β-hydroxyb. gr. ‰
Sang.....	0,484	0,014
Bile.....	0,236	2,321

Le dosage de l'urine n'a pu être fait en raison de l'ab-

sence de sécrétion. Quelques gouttes qui ont pu cependant être prélevées ont montré une réaction de LEGAL positive.

Dosage des corps cétoniques dans les organes.

	Acétone gr. ‰	Ac. β-hydroxybut. gr. ‰
Rein.	0,984	1,494
Foie.	0,702	1,405
Poumon.	0,728	0,916
Cerveau.	0,842	1,521
Cœur.	0,273	1,502
Muscle	0,083	1,608
Rate.	0,082	1,509
Pancréas. . . .	0,767	1,590

Cette expérience nous montre chez un chien acidosique par néphrite aiguë dont nous verrons plus loin les lésions histologiques, le devenir de l'acétone injectée.

Le taux de l'acétone du sang est à 0 gr. 484 ‰ vingt-cinq heures après l'injection; cette concentration est à peu près celle que l'on retrouve, dans les mêmes conditions, chez l'animal sain injecté d'acétone.

En effet, nous trouvons 0 gr. 484 ‰, vingt-cinq heures après l'injection alors que chez un chien sain, nous avons trouvé 0 gr. 524, dix-huit heures trente après l'injection d'une quantité correspondante d'acétone.

Comment envisager cette diminution normale de la teneur du sang alors que l'élimination urinaire est troublée ?

Il semble que l'acétone ne peut pas être éliminée normalement par le rein, sinon à cause d'une imperméabilité spécifique de cet organe, du moins par le défaut de sécrétion aqueuse urinaire, la concentration de l'acétone ne pouvant dépasser un certain chiffre régi par l'équilibre de diffusion rénale.

L'élimination pulmonaire limitée également par l'équi-

libre de diffusion ne doit pas acquérir un taux élevé. Nous n'avons pu le rechercher dans cette expérience.

L'élimination biliaire de l'acétone n'est pas très considérable ici (l'élimination de l'acide β-hydroxybutyrique, formé sans doute par le processus déjà indiqué chez le chien normal, est beaucoup plus importante).

Nous pensons donc et nos chiffres confirment cette façon de voir, que *l'acétone qui ne reste pas dans le sang et qui ne peut être éliminée rapidement s'accumule dans certains organes; le rein, le foie, le poumon, le cerveau, le pancréas ont des taux nettement supérieurs à ceux du sang.*

Seuls le muscle, le cœur et la rate qui ont des teneurs inférieures à celle du sang, manifesteraient un pouvoir de destruction ou de non accumulation vis-à-vis de l'acétone.

Expérience n° LVII. — Chien n° 19, 26 kg.

Le 14 février 1934, injection intraveineuse de cyanure de mercure : 5 centigrammes dilués dans 10 cc. de sérum physiologique. L'injection est mal tolérée, l'animal tombe, incapable de se tenir sur ses pattes; grosse tachycardie. Ces troubles sont passagers, amélioration en quelques minutes. Le 17 février 1934 albuminurie intense, plus de 1 gr. par litre. Présence dans les urines de polynucléaires, de cellules épithéliales et de cylindres. Pas de sang.

Sous anesthésie au somnifène injection intraveineuse de 50 cc. d'acétone dilués dans 500 cc. de sérum physiologique poussés lentement.

Elle provoque une accélération marquée du pouls et des mouvements respiratoires. Un échantillon de sang est prélevé une demi-heure après la fin de l'injection. On étudie en même temps l'élimination pulmonaire durant une demi-heure.

Un deuxième prélèvement est fait cinq heures après; il porte sur le sang, l'urine et l'air expiré.

L'animal meurt le lendemain soir.

Prélèvements, rapidement faits après la mort, d'urine, bile et organes.

Examens de laboratoire :

Dosage des corps cétoniques sanguins.

	Acétone totale gr. p. 1000	Ac. 6-hydroxybut. gr. p. 1000
1/2 heure après l'injection :		
Plasma.....	9,630	0,609
Globules.....	2,016	0,467
5 heures après :		
Plasma.....	1,034	0,587
Globules.....	1,010	0,316

Réserve alcaline 25,24 %.

Urée sanguine 3 gr. 28 ‰.

Etude de l'élimination pulmonaire :

Durant 45 minutes après l'injection : 5 mmgr. d'acétone éliminée, soit 6 mmgr. 68 par heure et 0 gr. 160 par vingt-quatre heures.

Durant une heure (5 heures après l'injection) : 7 mmgr. 98 éliminés dans une heure, soit 0 gr. 191 par vingt-quatre heures.

Etude de l'élimination urinaire et biliaire.

Post mortem	Acétone totale gr. ‰	Ac. β-hydroxybut. gr. ‰
Bile.....	1,490	2,260
Urine.....	0,652	0,100

Dosage sur les organes :

	Acétone totale gr. ‰
Rein.....	0,769
Foie.....	0,801
Poumon.....	0,512
Muscle.....	0,060
Cerveau.....	0,973

De cette expérience nous pouvons retirer les enseignements suivants :

Les lésions rénales de néphrite épithéliale vérifiées par l'examen histologique rapporté plus loin, ne suppriment pas l'élimination rénale des corps cétoniques.

Cette excrétion paraît seulement amoindrie et retardée.

Alors que chez le même chien, après une même injection d'acétone, l'élimination de l'acétone était tombée, 3 h. 30 après, à une concentration de 0,880 ‰ et à 0 gr. 510 ‰ au bout de 16 heures, nous trouvons encore 36 heures après l'injection une concentration acétonique urinaire de 0 gr. 652.

Sans doute cette concentration plus grande et ce retard de l'élimination sont-ils dus au moindre volume de la sécrétion rénale au cours de la néphrite.

L'élimination biliaire est importante. L'acétone y atteint une concentration de 1 gr. 490 ‰ 36 heures après l'injection.

L'élimination pulmonaire, ne varie pas sensiblement par suite des lésions rénales; nous trouvons dans nos deux dosages 6 mmgr. 68 et 7 mmgr. 98 éliminés dans 1 heure, tandis que chez le même chien après l'injection d'une même quantité d'acétone, nous avons observé des éliminations horaires de 2, 4 à 13 mmgr.

Nous avons noté l'augmentation de l'acide β-hydroxybutyrique déjà remarquée après injection d'acétone chez l'animal sain.

L'étude de la teneur des organes en acétone nous montre au bout de 36 heures des concentrations encore élevées, baucoup plus grandes que celles trouvées, même au bout d'un temps moins long, chez des chiens normaux après des injections de quantités équivalentes d'acétone.

C'est ainsi que si nous comparons nos résultats obtenus d'une part chez les chiens néphritiques, d'autre part chez les chiens normaux, nous obtenons le tableau suivant :

Teneur en acétone gr. p. 1000	Chiens néphritiques		Chiens normaux	
	Exp. N° 72	Exp. N° 57	Exp. N° 18	Exp. N° 65
Rein	0,984	0,769	0,155	0,174
Poumon	0,728	0,512	0,112	0,160
Foie	0,702	0,801	0,189	0,221
Muscle	0,083	0,060	0,019	0,030
Cœur	0,273		0,033	0,035
Rate	0,282		0,212	0,249
Pancréas	0,767		0,131	0,148
Cerveau	0,842	0,973	0,545	0,422

L'examen de ce tableau ne nous montre pas, en dehors de l'augmentation globale des chiffres obtenus dans les cas de néphrite, de répartition différente sur les divers organes, chez le chien sain ou chez le chien néphritique.

L'élimination rénale diminuée entraîne une persistance plus longue de l'acétone dans les organes. Mais aucune suppléance ne vient modifier d'une façon quelconque l'accumulation résultant de la déficience rénale.

Aucun organe ne manifeste une action destructive plus intense : la difficulté d'oxydation de l'acétone ne semble pas permettre sa destruction par les organes.

Le poumon ne supplée pas à l'élimination rénale sans doute par suite du mode d'élimination par diffusion rigoureusement réglé par l'équilibre des concentrations entre le sang et l'air alvéolaire.

Seule l'augmentation de l'élimination biliaire pourrait être considérée comme un processus de suppléance. Son action est insuffisante pour libérer rapidement l'organisme de l'énorme quantité d'acétone qui l'a envahi.

En résumé, le rein, émonctoire important et organe destructeur des corps cétoniques, joue un rôle essentiel dans leur métabolisme.

Le rein est lésé dans le diabète expérimental et dans le diabète grave humain, sinon anatomiquement, du moins fonctionnellement; ces lésions se traduisent par de l'albuminurie et une augmentation de l'azotémie.

Cet accroissement de l'azotémie, fréquent dans le dia-

bète grave, évolue comme celui-ci ; mais la seule notion de l'élévation de l'urée ne peut faire porter un pronostic. Celui-ci s'appuiera seulement sur l'évolution de l'azotémie qui est, la plupart du temps parallèle à celle de l'acidose.

Dans nos expériences de néphrite expérimentale, l'injection d'acétone a montré une accumulation de ce corps dans les organes. Cette accumulation serait sous la dépendance du trouble urinaire ; les lésions rénales expérimentales ne suppriment pas l'acétonurie, elles la diminuent dans la mesure où l'excrétion aqueuse rénale est diminuée.

β) *Etude anatomopathologique des organes de chiens néphritiques après injections d'acétone.*

Chien n° 19. — Néphrite expérimentale I.

L'animal a succombé, au bout de 5 jours à une injection intraveineuse de cyanure de mercure.

1° *Les reins.* — *a*) Des coupes à congélation après fixation au formol et traitées par le scarlach ne montrent aucune dégénérescence graisseuse ; la corticalité a pris une teinte violacée.

b) Les mêmes coupes à congélation traitées par l'hématéine-éosine, montrent d'énormes lésions complètement dégénératives des tubes contournés : si ceux-ci ont conservé leur forme générale, les protoplasmes sont complètement homogénéisés ne formant plus qu'un bloc sans limite, les noyaux ne sont pas colorables et n'apparaissent pas.

Signalons l'intégrité des glomérules et d'une quantité importante des tubes excréteurs au niveau des pyramides de Ferrein.

2° *Le foie.* — Au niveau du foie, on ne note pas de dégénérescence graisseuse, mais une hépatite dégénérative diffuse avec acidophilie intense des protoplasmes, disparition des limites cellulaires, conservation apparente quasi intégrale des noyaux.

3° *Le pancréas* n'offre rien de particulier à signaler.

4° *Le poumon* est absolument normal.

En résumé, ***la lésion majeure est représentée ici par la néphrite épithéliale dégénérative classique; le foie est loin d'être indemne.***

Chien n° 25. — Néphrite II.

1° *Les reins.* — *a*) Des pièces fixées au formol sont débitées à congélation et colorées au scarlach : on constate une dégénérescence graisseuse considérable, systématisée, intéressant essentiellement toutes les pyramides de Ferrein. Les gros tubes collecteurs sont infiniment moins atteints. Dans la corticale, au-dessus des pyramides proprement dites, les anses descendantes et ascendantes sont souvent dégénérées elles aussi; les glomérules sont intacts. Les tubes contournés sont extrêmement atteints par une dégénérescence brutale et totale, certains d'entre eux présentent des gouttelettes ayant retenu le scarlach.

Des autres coupes à congélation des mêmes fragments traitées par l'acide osmique montrent des dégénérescences graisseuses exactement superposables aux précédentes.

b) Sur coupes à paraffine teintées par les méthodes ordinaires, la dégénérescence des tubes contournés apparaît massive, caractérisée essentiellement par une homogénéisation totale des protoplasmes, une incolorabilité complète des noyaux. Les vaisseaux sont intacts.

2° *Le foie.* — Sur coupe à congélation, coloration scarlach, on observe une dégénérescence graisseuse très importante parce qu'elle frappe un nombre considérable de travées hépatiques bien que les cellules de ces travées ne soient pas complètement détruites. Même dans les travées qui apparaissent les plus normales, à un faible grossissement, on trouve des enclaves graisseuses. Les cellules absolument intactes sont en très petit nombre. On observe également un certain nombre de travées à protoplasme confluent avec incolorabilité des noyaux. La dégénérescence est surtout importante dans la région centrolobulaire. A noter une infiltration à petites cellules rondes des espaces porte et du tissu conjonctif entourant la veine sus-hépatique centro-lobulaire. Il n'y a pas d'angiocholite.

3° *Le pancréas* ne présente rien de spécial à signaler.

4° *Dans la rate,* rien de particulier sauf une réaction conjonctive fibreuse assez importante et qui n'est évidemment pas en relation avec l'intoxication aiguë.

En résumé, *deux variétés de lésions graves dominent chez cet animal :*

a) *néphrite parenchymateuse par dégénérescence graisseuse des tubes excréteurs et dégénérescence nécrotique des tubes contournés;*

b) *dégénérescence diffuse importante de tout le foie.*

CONCLUSIONS

Chez ces deux animaux, l'examen anatomopathologique nous montre des lésions importantes hépatorénales.

Deux hypothèses peuvent être faites quant à leur pathogénie, et l'on peut envisager :

1° L'action du cyanure de mercure sur ces deux organes; c'est l'hypothèse la plus admissible.

2° L'action de l'acétone, qui ajouterait des lésions hépatiques aux lésions rénales classiques du cyanure de mercure. C'est assez peu probable étant donné le court espace de temps qui a séparé l'injection et la mort. Il ne semble pas de prime-abord que les lésions observées aient pu se constituer si rapidement.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS
de nos recherches sur le rein dans le métabolisme des corps cétoniques.

Le rein manifeste dans l'organisme sain comme dans l'organisme diabétique un fort pouvoir cétolytique.

Il est l'émonctoire principal des corps cétoniques. Son rôle d'élimination dépasse largement celui des autres organes excréteurs.

Le rein manifeste dans le diabète expérimental des signes de déficience fonctionnelle, se traduisant par de l'albuminurie et

une augmentation de l'urée sanguine sans diminution de l'excrétion uréique.

Le diabète grave humain et le coma s'accompagnent souvent de troubles rénaux, fonctionnels sinon anatomiques.

Il y a coïncidence entre les signes acidosiques et rénaux. On ne peut pour le moment établir une dépendance des uns aux autres. Leur évolution est parallèle : une ascension continue de l'urée sanguine accompagne un coma diabétique mortel; inversement un abaissement de l'urée caractérise une évolution favorable.

On peut tirer un pronostic de l'évolution de l'azotémie, mais un seul dosage d'urée ne suffit pas à établir ce pronostic.

L'azotémie presque toujours élevée dans le coma diminuera rapidement dans les cas favorables.

Dans nos observations de diabète expérimental, nous avons trouvé des lésions manifestes de dégénérescence rénale; ces lésions se retrouvent dans un de nos cas de diabète humain.

Les expériences de néphrite expérimentale ont montré après injection d'acétone une évolution de ce corps dans le sang comparable à celle observée chez le chien normal, avec une accumulation manifeste et prolongée de l'acétone dans certains organes: rein, foie, poumon, cerveau, pancréas.

Les lésions rénales expérimentales ne suppriment pas l'acétonurie, elles la diminuent seulement dans la mesure où est diminuée l'excrétion aqueuse.

L'élimination biliaire devient importante et peut jouer un rôle de suppléance.

L'injection d'acétone à des animaux néphrétiques n'a pas pu déterminer d'une façon certaine des lésions nouvelles; l'atteinte hépatique observée semble revenir plutôt au cyanure de mercure qu'à l'acétone.

QUATRIÈME PARTIE

Anatomie pathologique du diabète expérimental et du diabète humain.

QUATRIÈME PARTIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU DIABETE EXPERIMENTAL ET DU DIABETE HUMAIN

SOMMAIRE

INTRODUCTION. PLAN DE NOS RECHERCHES.

CHAPITRE PREMIER.

Anatomie pathologique du diabète pancréatique expérimental.

Chienne n° 8.

Chienne n° 7.

Chien n° 14.

CONCLUSIONS.

CHAPITRE II.

Anatomie pathologique du diabète en clinique humaine.

Observation I.

Observation II.

CONCLUSIONS.

Chapitre III.

Étude des organes d'animaux normaux ayant reçu des injections d'acétone et d'acide butyrique.

1° Injections d'acide butyrique :

Lapin n° 4.

2° Injections d'acétone :

Lapin n° 1.

Lapin n° 2.

Conclusions.

Résumé des données anatomopathologiques.

QUATRIÈME PARTIE

Anatomie pathologique du diabète expérimental et du diabète humain.

En collaboration avec M. le Professeur RISER

Introduction. Plan de nos recherches

Cette partie consacrée à l'anatomie pathologique peut sembler disparate étant donné la diversité des cas envisagés chez les animaux et chez l'homme.

Cependant un lien commun réunit tous ces protocoles:

L'influence nocive des corps cétoniques et du glucose sur les différents organes de l'économie.

Nous savons fort bien la multiplicité et les difficultés des interprétations. D'autre part nous n'apportons qu'un nombre de cas relativement peu élevé, quoique soigneusement approfondi. Mais on sera frappé de la similitude des lésions des différents viscères chez les animaux comme chez l'homme.

Nous étudierons d'abord les cas qui nous paraissent les plus typiques, ceux des animaux dépancréatés, car il n'y a pas de maladies intercurrentes intervenant ici.

Avant l'opération nos animaux étaient en parfait état de santé (la réussite de l'opération est d'ailleurs un critérium de ce que nous avançons).

Dans un deuxième paragraphe nous exposons les lésions observées chez les femmes diabétiques dont nous avons rapporté l'histoire plus haut. L'interprétation complexe des lésions multiples observées est singulièrement facilitée par ce que nous avons vu chez le chien dépancréaté.

Enfin une troisième portion de notre étude concerne des animaux tout à fait normaux auxquels nous avons injecté pendant un temps somme toute assez court (plusieurs semaines) des doses relativement peu élevées d'acétone ou d'acide butyrique, doses absolument non toxiques après une seule injection.

M. Labbé a récemment montré les nombreuses interprétations données aux lésions anatomo-pathologiques du diabète et les divergences entre les opinions des divers auteurs sur le mécanisme de leur production.

Il prend en considération avec von Jaksch, Albertoni et Pisenti le rôle toxique des corps cétoniques, sur les tissus et sur le rein en particulier. Il nous a paru utile d'apporter à ce problème avec notre Maître le Professeur Riser, une contribution personnelle.

CHAPITRE PREMIER

Anatomie pathologique du diabète pancréatique expérimental.

Chienne n° 8, 16 kg. 200; dépancréatée en un temps le 2/2/34.

Suites opératoires normales sans suppuration.

Maintenue en bon état avec un régime mixte (viande, graisses, hydrates de carbone) rendu assimilable par un traitement insulinien (60 unités par jour) et une opothérapie pancréatique. Le poids se maintient dans ces conditions aux environs de 14 kilogs.

Interruption du traitement insulinien en conservant l'administration de pancréatine du 13 au 17 mars, puis du 6 au 14 avril. Chaque fois un gros amaigrissement, avec état d'acidose s'est rapidement manifesté. Cette chienne est sacrifiée le 14 avril.

L'animal est d'une extrême maigreur (10 kg. 200) et on constate immédiatement, en faisant l'autopsie, l'absence de graisse. On vérifie l'absence de pancréas accessoire et l'ablation complète de la glande.

1° *Le foie.* — Le foie est énorme et pèse 550 gr. soit 1/20 du poids du corps. Sa coloration est jaune très clair et on se rend compte immédiatement qu'il présente une dégénérescence graisseuse totale et considérable. Les fragments de foie placés dans les fixateurs (Masson et Formol) surnagent. Vingt-quatre heures après la fixation au formol des fragments ont été coupés à congélation et les coupes traitées par l'acide osmique.

Les coupes deviennent absolument noires au point que la lobulation de l'organe est à peu près impossible à reconnaître.

Une série de préparations a été traitée par le scarlach avec coloration par l'hématéine; dans ces conditions les

coupes sont complètement colorées en rouge; seuls les noyaux et le tissu conjonctif, principalement au niveau des espaces porte et des vaisseaux, sont incolores, avec les noyaux colorés en bleu par l'hématéine.

A un grossissement plus fort, on se rend compte que le scarlach imprègne d'une façon absolue et homogène la cellule toute entière en dehors du noyau. On a exactement l'aspect d'une préparation teintée par un colorant diffus tel que l'éosine.

Sur les coupes traitées par l'inclusion au chloroforme-paraffine et la méthode de Masson, et complètement dépourvues de graisse, l'aspect est évidemment très différent tout en montrant une énorme dégénérescence de l'organe : il ne reste plus qu'une trame conjonctive séparant les travées hépatiques (figure 1), mais on se rend compte que tout le parenchyme n'a pas complètement disparu.

Fig. 1. — Foie. Paraffine, Masson; grossissement 18. En blanc, les portions du foie atteintes de dégénérescence graisseuse, tout à fait vacuolaires par cette méthode; la lobulation est très difficile à reconnaître.

C'est principalement autour des veines sus-hépatiques, au centre du lobule que la dégénérescence atteint son maxi-

mum; cette systématisation n'est cependant pas parfaite et on observe de grosses lésions à la périphérie lobulaire.

Les figures 2 et 3 représentent à des grossissements variés, la zone la plus importante de dégénérescence au centre d'un lobule.

Fig. 2. — Même coupe, même méthode; grossissement moyen. Espace centro-lobulaire; il ne persiste guère autour du vaisseau qu'une trame conjonctive, légèrement hyperplasiée. Les travées parenchymateuses ont complètement disparu à gauche, sont extrêmement dégénérées en bas et à droite; persistance des noyaux hépatiques.

Les figures 4 et 5 donnent un aperçu de l'intensité des lésions dans cette zone.

En d'autres points, la dégénérescence des travées hépatiques est moins marquée tout en demeurant considérable : les travées conservent leur aspect général constaté à un grossissement moyen. Cependant, on remarque tout de suite qu'elles sont étirées, effilochées, largement séparées les unes des autres (figure 6). La figure 7 représente une de ces zones à un très fort grossissement; on distingue très bien l'intégrité des capillaires et des vaisseaux et l'atteinte profonde

des cellules hépatiques dont les protoplasmas ont un aspect entièrement vacuolaire; quelques noyaux sont intacts, mais beaucoup d'autres sont tout à fait homogénéisés et pic-

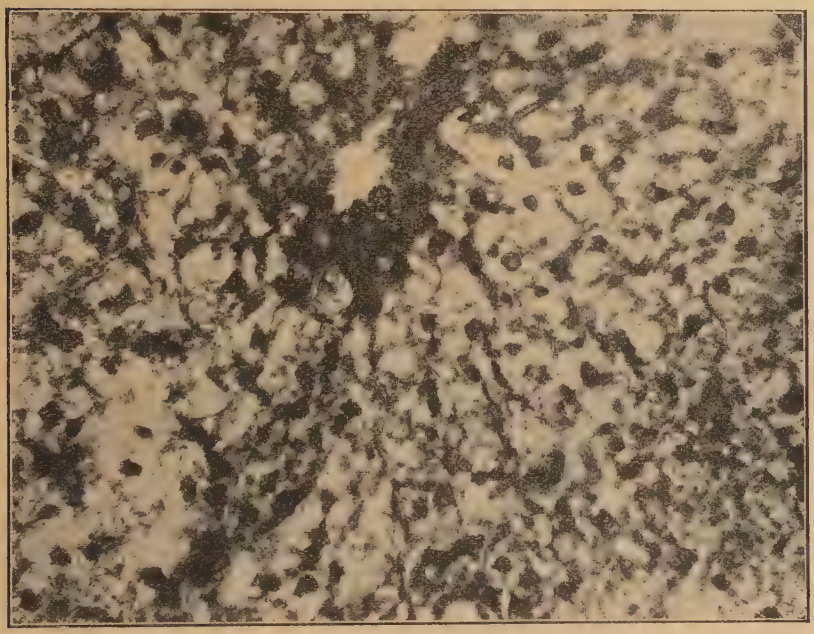


Fig. 3. — Même coupe, même région centrale; fort grossissement. On voit la dégénérescence et le remaniement complet du lobule parenchymateux. Seuls persistent le tissu conjonctif, des débris protoplasmiques et des noyaux des cellules hépatiques, très atteints.

nosés. Un examen minutieux montre qu'en réalité il n'y a pas une seule cellule hépatique qui soit restée normale. L'élément inflammatoire est réduit ici au minimum; en particulier, il n'y a pas d'angiocholite; les vaisseaux centro et exolobulaires sont intacts, la réaction conjonctive ou inflammatoire des espaces porte est à peu près nulle.

2° *Les reins.* — Macroscopiquement, les reins ne présentent rien de très spécial quant à l'aspect extérieur. Mais sur coupe on distingue tout de suite la teinte jaunâtre de la corticale et des pyramides de Ferrein.

a) Sur coupe fixée au formol, *coupée à congélation et colorée* par le scarlach, on voit, tout de suite à un faible

grossissement (figure 8) la dégénérescence graisseuse presque élective et intense de la médullaire, et en particulier des pyramides de FERREIN. Tous les éléments tubulaires de

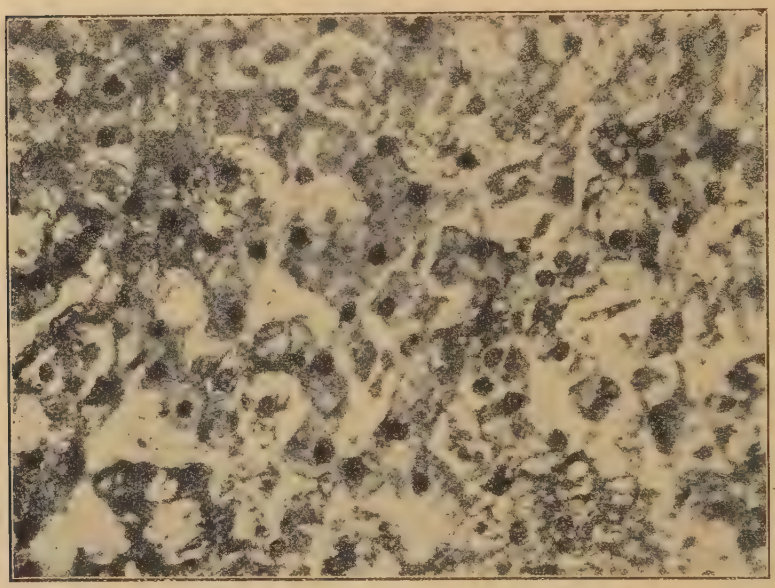


FIG. 4. — Foie. Même technique; région limite de la dégénérescence massive en haut et au 1/3 moyen du lobule; atteinte encore importante en bas.

celles-ci, branche ascendante et descendante de HENLE, tubes collecteurs, sont frappés d'une dégénérescence graisseuse totale qui fixe, avec intensité le scarlach; cependant, dans la corticale, quelques éléments de tubes contournés paraissent frappés de la même dégénérescence.

L'examen à un fort grossissement confirme les données précédentes. La figure 9 montre, d'une façon parfaite ce contraste entre les tubes contournés à droite qui sont demeurés à peu près normaux et la transformation graisseuse complète des tubes excréteurs à gauche, violemment colorés par le scarlach (sur la figure en noir). Quelques tubes contournés sont également frappés de dégénérescence graisseuse. Les glomérules de MALPIGHI et les vaisseaux demeurent complètement intacts.

b) Les coupes traitées par le trichrome de Masson confirment entièrement les données précédentes.

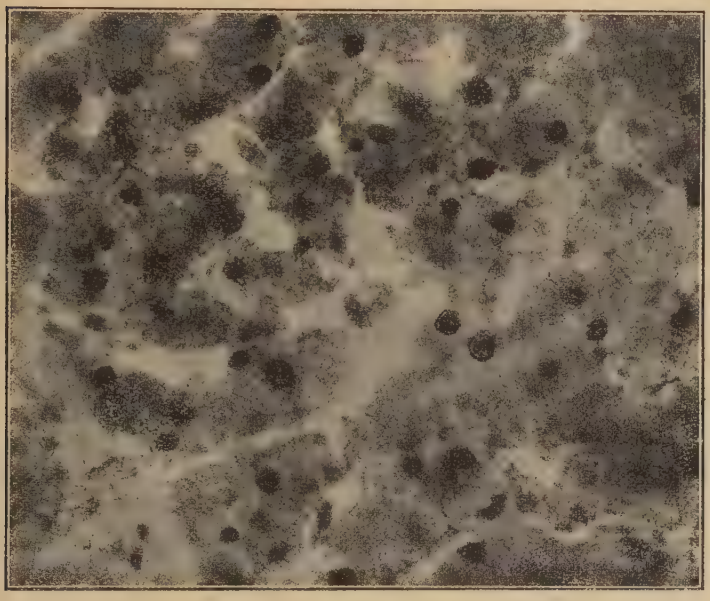


Fig. 5. — A la périphérie du lobule, coupe à congélation. Coloration des graisses par le scarlach, des noyaux par l'hématéine. Dégénérescence considérable : tout le protoplasma est transformé en une masse graisseuse teintée par le scarlach d'une manière diffuse; tous les noyaux en picnose.

3° *Les surrénales.* — Des coupes totales de la surrénale en longueur, imprégnées par l'acide osmique (figure 10) montrent la richesse extrême en éléments gras de toute la corticale y compris la zone des arcs et la réticulée, mais c'est la fasciculée qui est de beaucoup la plus riche en lipides; ils se présentent sous forme de grains, ténus dans la réticulée, beaucoup plus volumineux dans la zone des arcs, sous forme de véritables boules graisseuses assez importantes dans la fasciculée, au point que l'on peut se demander si ces masses de graisse ne sont pas autre chose que les simples enclaves lipoïdiques normales sans être la traduction de lésions cellulaires graves. En tout cas, les coupes en paraffine correspondantes, où la graisse a naturellement

disparu, montrent des lésions importantes des trabécules de la fasciculée avec véritable homogénéisation, disparition du protoplasme et même des noyaux; ces aspects sont évidemment anormaux (figure 11).

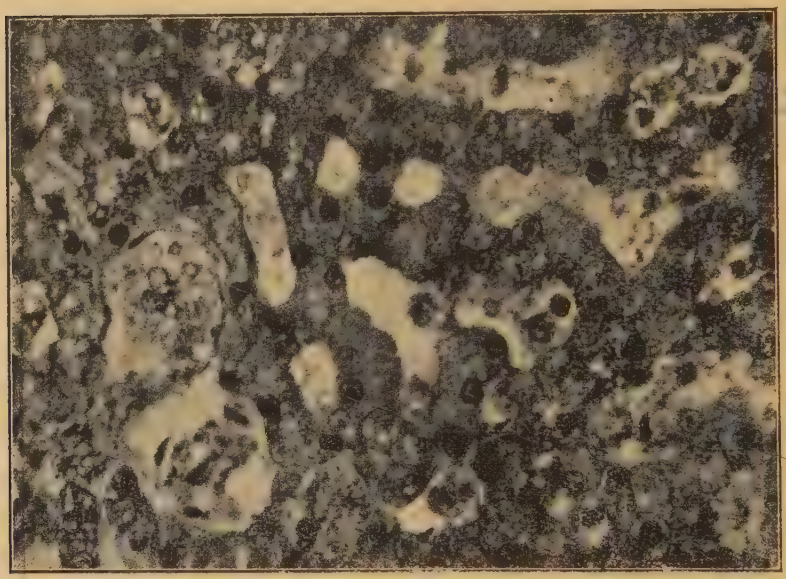


Fig. 6. — Foie. Paraffine, Mallory. Amincissement, étirement des travées largement séparées les unes des autres; dislocation des travées en bas et à gauche.

4° *Les poumons.* — Au niveau des poumons, il convient de signaler un simple épaississement des parois alvéolaires portant à la fois sur le support conjonctif et les éléments épithéliaux un peu hyperplasiés. Les vaisseaux sont intacts; il n'y a rien de spécial à signaler du côté des bronches; pas d'alvéolite.

En résumé, *la caractéristique essentielle des éléments histologiques chez ce chien dépancréaté et privé brusquement d'insuline est une extrême dégénérescence hépatique rénale et surrénale, mais cependant beaucoup moindre pour ces deux derniers organes. L'atteinte du foie est mas-*

sive, brutale et consiste en une dégénérescence graisseuse complète de toutes les cellules hépatiques. Il ne s'agit pas seulement d'enclave plus ou moins volumineuse à l'intérieur du protoplasme, mais d'une transformation quasi-complète de celui-ci.

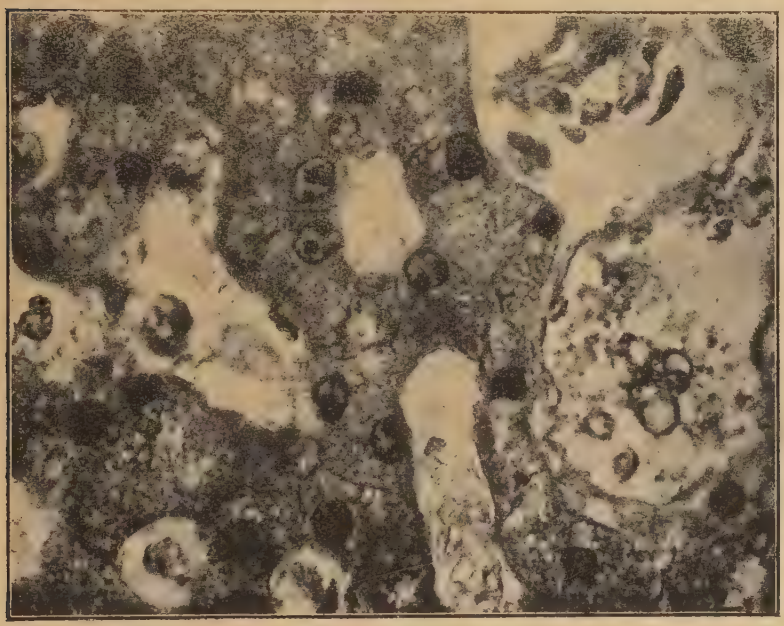


Fig. 7. — *Idem;* très fort grossissement (× 1.000). Intégrité des capillaires, atteinte profonde des cellules hépatiques dont les protoplasmes ont un aspect entièrement vacuolaire; quelques noyaux intacts, beaucoup d'autres complètement homogénéisés.

Au niveau des reins et des surrénales, la dégénérescence est plus élective, ce sont les pyramides de Ferrein *qui sont essentiellement atteintes, tandis que les glomérules d'une part, les tubes contournés de l'autre, restent quasi-normaux. Des lésions importantes de la corticale surrénale ne sont pas douteuses.*

Chienne n° 7, 14 kg. 500; dépancréatée en un temps le 29/12/33.

Suites opératoires normales. Cicatrisation par première intention sans suppuration.

Fig. 8. — Rein. Formol, coupe à congélation, scarlach teintant les graisses (en noir); dégénérescence graisseuse élective et intense des pyramides de Ferrein.

Traitement insulinien commencé dès le deuxième jour et arrivant lors de la reprise d'une alimentation normale à 50 unités par jour. On donne chaque jour 1 gramme de pancréatine; dans ces conditions l'animal maintient son équilibre nutritif.

Interruption des injections d'insuline durant trois périodes.

Au cours de chacune de ces périodes, l'animal a présenté un amaigrissement énorme et très rapide.

1re période de 4 jours : du 27 au 31 janvier.

2e période de 7 jours : du 2 au 9 février.

3e période de 6 jours : du 16 au 22 février.

A la suite de cette période, l'animal est plongé dans un demi-coma, répondant mal aux appels et aux excitations, se tenant à peine sur ses pattes. Il refuse tout aliment sauf

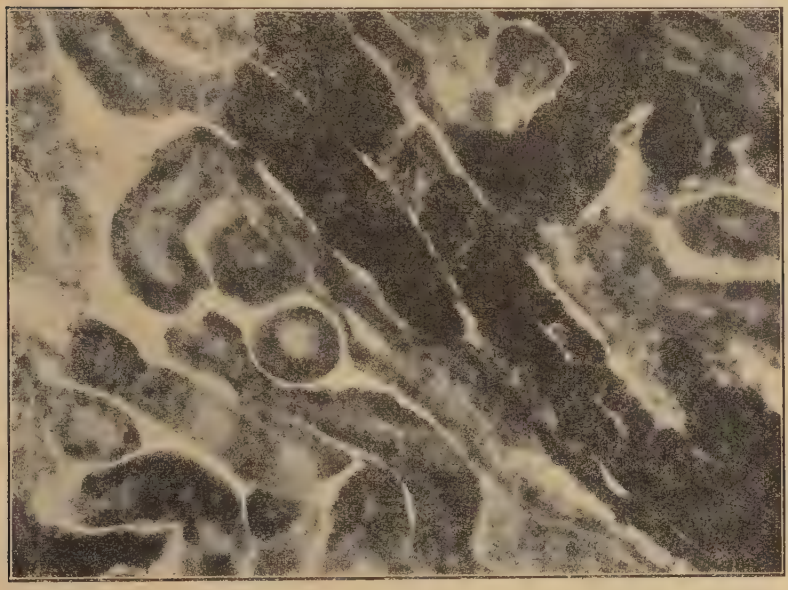


Fig. 9. — *Idem;* fort grossissement; coloration des noyaux hématéine; ortho. S. E.; écran Lifa vert foncé. Les tubes dégénérés et colorés en rouge par le scarlach apparaissent ici en noir intense; les autres éléments intacts.

l'eau qu'il absorbe en abondance et présente des vomissements importants et quelques selles sanglantes.

L'animal est sacrifié par injection intra-veineuse de somnifène et l'autopsie immédiatement pratiquée. On constate tout d'abord la disparition complète de la graisse au niveau de tous les tissus et organes.

1° *Le foie.* — *a*) Le foie a un volume normal par rapport à la taille de l'animal. Il est assez mou, mais de coloration rouge. Les fragments ne surnagent pas dans le fixateur.

A la coupe de l'organe, un sang très peu coloré, très peu visqueux, s'écoule par les grosses veines.

b) Des coupes à congélation, après fixation au formol ont été traitées par l'acide osmique et d'autres par le scarlach-

hématéine. Dans les deux cas, on constate une dégénérescence graisseuse de tout l'organe, mais beaucoup moins accentuée que chez le chien 8; la figure 12 donne une bonne

Fig. 10. — Surrénale. Formol, congélation, acide osmique. Aspect normal.

idée d'ensemble de cette dégénérescence qui est essentiellement centro-lobulaire, elle intéresse une grosse portion du lobule; à la périphérie de celui-ci quelques travées sont également très atteintes.

A un grossissement plus important (figure 13), on voit immédiatement que la dégénérescence graisseuse des cellules centrolobulaires est absolument totale, très exactement comme dans le cas du chien 8; seul, le noyau est à peu près respecté.

c) Sur les coupes à paraffine, où la graisse a complètement disparu, ne subsiste plus au centre des lobules qu'une charpente conjonctive et des débris informes qu'on identifie avec peine (figure 14).

A noter, également, la curieuse dégénérescence graisseuse tout à fait complète des cellules des canaux biliaires excréteurs.

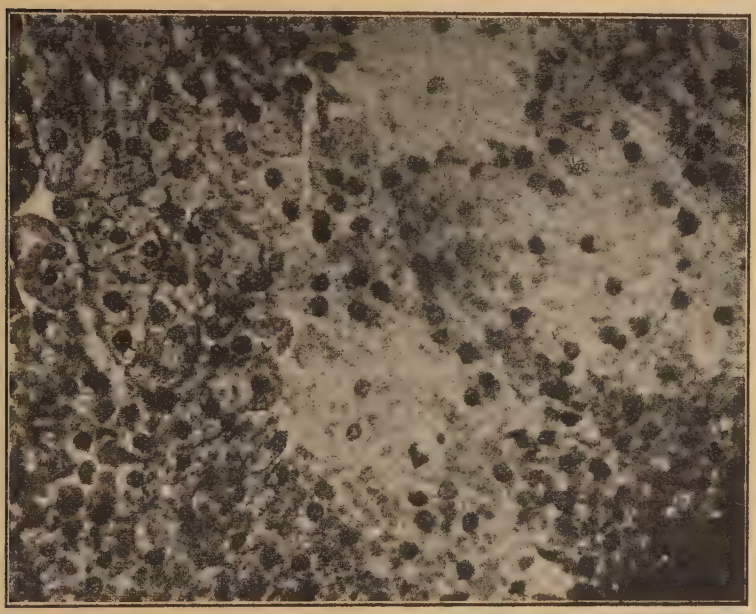


Fig. 11. — Surrénale. Région corticale, zone fasciculée; paraffine, Masson. Spongiocytes intacts à gauche, trois zones nécrotiques confondues dans la partie moyenne et droite de la figure. Les protoplasmes ont disparu, quelques noyaux épars.

Les vaisseaux sont intacts.

Dans les petits espaces porte, on trouve une réaction inflammatoire très marquée, à petites cellules rondes et le tissu conjonctif est nettement hyperplasié; cependant la paroi des vaisseaux est intacte. Cette inflammation existe également autour de la veine sus-hépatique, mais elle est beaucoup plus discrète. A signaler un léger degré d'angiocholite caractérisée surtout par une desquamation de l'endothélium, mais celle-ci est loin d'être la règle.

2° *Les reins.* — La description du rein du chien dépancréaté 8 s'applique très rigoureusement au cas présent, autrement dit les pyramides de Ferrein sont extrêmement

atteintes par une dégénérescence graisseuse quasi complète tandis que les glomérules et les tubes contournés sont presque absolument normaux (figures 15 et 16). Par contre, la zone des pyramides de MALPIGHI et de la papille est à peu près intacte, c'est-à-dire que la portion des gros tubes collecteurs et des tubes contournés échappe à peu près complètement à la dégénérescence; celle-ci est donc curieusement élective.

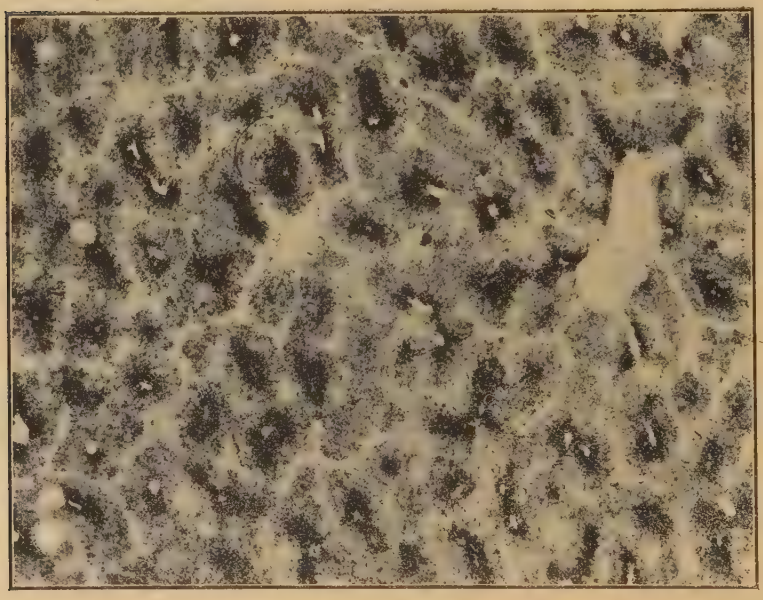


FIG. 12. — Coupe du foie. Faible grossissement; formol, congélation, acide osmique; dégénérescence graisseuse (en noir) centro-lobulaire, très intense et diffuse; tout l'organe est ainsi atteint.

Sur coupe à paraffine, à un grossissement plus fort, on constate tout d'abord l'intégrité des glomérules de MALPIGHI; quelques tubes contournés sont frappés de dégénérescence nette, mais la très grande majorité d'entre eux est incontestablement tout à fait normale : les noyaux ont leur disposition et leur colorabilité conservées, les protoplasmes sont évidemment un peu granuleux comme dans toutes les fixations par le liquide de MASSON, mais les bordures en brosse elles-mêmes sont le plus souvent conservées. Bref,

il existe une opposition évidente entre l'atteinte importante des pyramides de Ferrein et l'aspect presque complètement normal des tubes contournés (figure 17).

3° *Les surrénales.* — Les surrénales ont un volume et un aspect normaux.

Les coupes traitées à l'acide osmique, présentent une imprégnation de toute la corticale, sous forme de masse

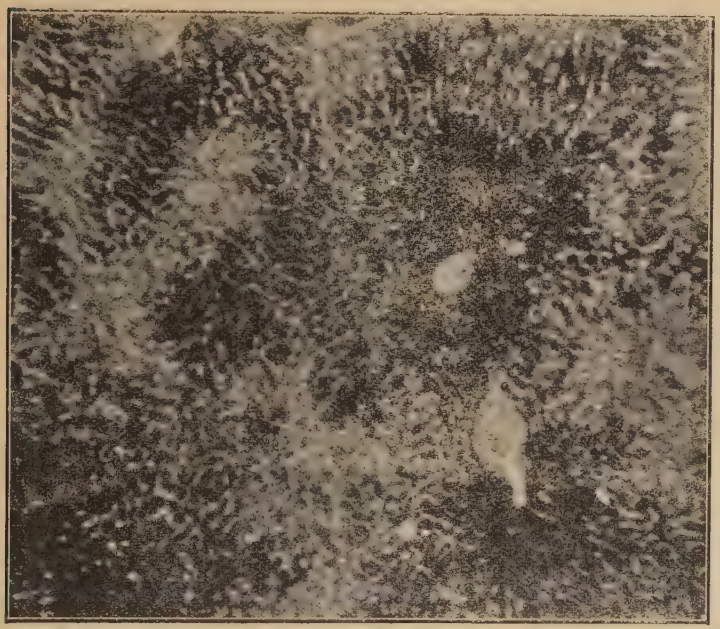


Fig. 13. — Foie. Formol, congélation, acide osmique. Grossissement moyen. Dégénérescence graisseuse centro-lobulaire (en noir). A gauche et en haut, dégénérescence périlobulaire plus rare.

volumineuse dans la fasciculée et moins importante dans la zone des arcs. Au niveau de la réticulée, petites granulations et grosse masse volumineuse (figure 18).

Les coupes à congélation, traitées par le scarlach, montrent une imprégnation très importante, totale, de la corticale, sous forme des enclaves habituelles mais aussi des masses beaucoup plus volumineuses remplissant totalement la cellule, comme dans une dégénérescence graisseuse totale.

Sur les coupes à paraffine dégraissées, le même aspect est retrouvé mais « en négatif ». De nombreux spongiocytes sont normaux, mais de nombreux autres sont réduits à un très mince liseré, bordant le protoplasme entourant une énorme vacuole; le noyau est souvent absent ou lui-même très lésé et il n'est pas douteux que nous ayons affaire ici à une lésion de la fasciculée (figure 19).

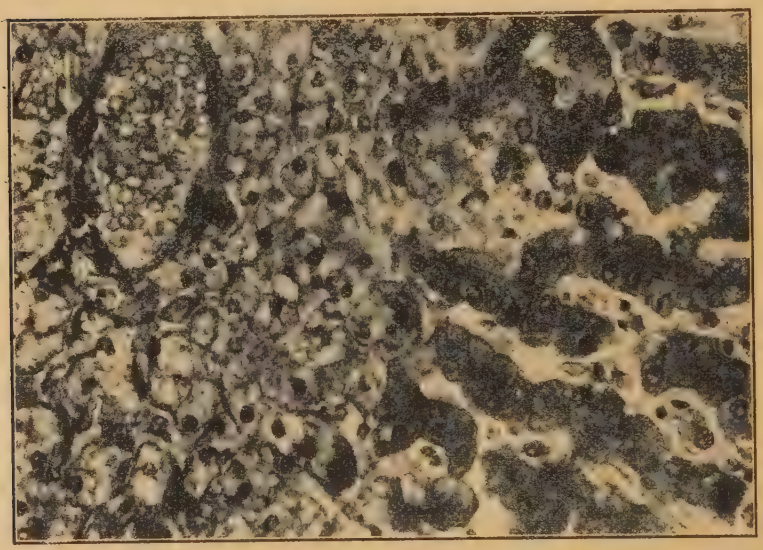


Fig. 14. — Foie. Paraffine, Masson, région centrolobulaire; dislocation des travées; dégénérescence intense des éléments cellulaires dont quelques-uns ont conservé leur aspect morphologique approximatif; nombreux débris informes à gauche.

4° *Les poumons.* — Macroscopiquement, les poumons ne présentent rien d'anormal; une fixation parfaite a été obtenue en les injectant par la bronche avec du liquide de Masson.

Coupe à la paraffine. A un faible grossissement, on se rend immédiatement compte des particularités suivantes : il existe une réaction conjonctive fibroblastique et inflammatoire de tout le lobule pulmonaire, mais plus spécialement de la partie du lobule où vaisseaux et bronches le pénètrent.

On remarquera également l'épaississement des parois alvéolaires qui tient à une réaction conjonctive et à une hyperplasie de l'épithélium. On doit également signaler l'hyperplasie conjonctive de nombreux vaisseaux artériels et de nombreuses bronchioles. Enfin, on observe la présence de nodules inflammatoires assez nombreux à lymphocytes et à fibroblastes sans polynucléaires, sans trace de suppuration à proprement parler.

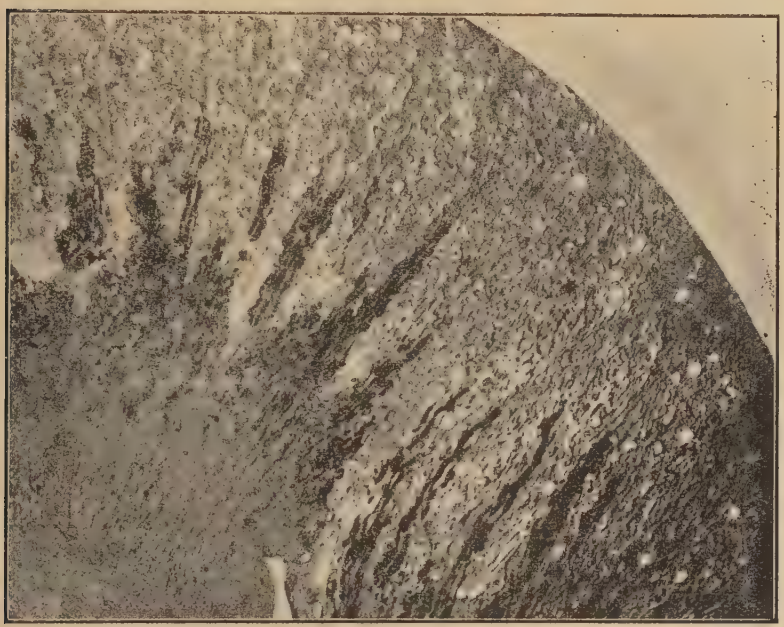


Fig. 15. — Rein. Formol, congélation, scarlach-hématéine. La seule lésion consiste en une dégénérescence graisseuse intense des pyramides de Ferrein, en noir; le reste de la médullaire et la corticale sont à peu près intacts.

5° Nous avons examiné également les circonvolutions *du lobe frontal droit*. Elles présentent de très importantes lésions parenchymateuses, caractérisées essentiellement par une raréfaction très marquée des éléments cellulaires de toutes les couches. Les figures de désintégration sont nombreuses; enfin la substance blanche présente un état lacunaire qui n'est pas certainement dû à un autre facteur; il

existe également une prolifération gliale qui n'est pas douteuse; pas d'atteintes vasculaires, pas d'infiltrations diffuses ni condensées en aucun point (figure 20).

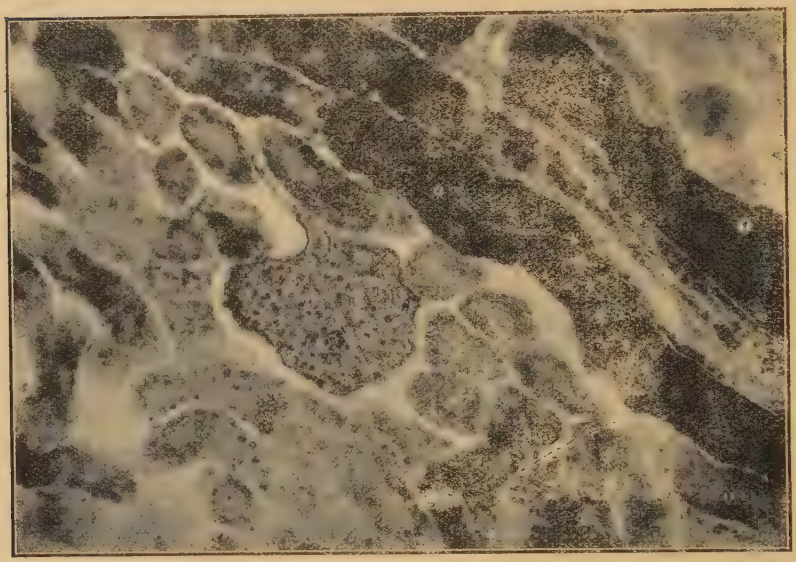


Fig. 16. Même coloration; fort grossissement; filtre Lifa vert; ortho. S. E. Ici la dégénérescence graisseuse apparaît colorée en noir intense.

En résumé, *les lésions fondamentales paraissent être ici une dégénérescence graisseuse massive élective des pyramides de* Ferrein, *avec intégrité des pyramides de* Malpighi, *des tubes contournés et des glomérules; une dégénérescence massive de la moitié au moins de chaque lobule hépatique dans sa région centro-lobulaire.*

Il faut signaler dans le cerveau une raréfaction extrême des cellules ganglionnaires de toutes les couches de la région corticale, surtout au niveau des circonvolutions frontales.

La fasciculée surrénale présente également, par place, des dégénérescences cellulaires qui ne sont pas douteuses.

Chien n° 14, 15 kg. 200; dépancréaté en un temps le 16 février.

Suites opératoires normales. Cicatrisation par première intention sauf au niveau d'un point de suture qui suppure quelques jours.

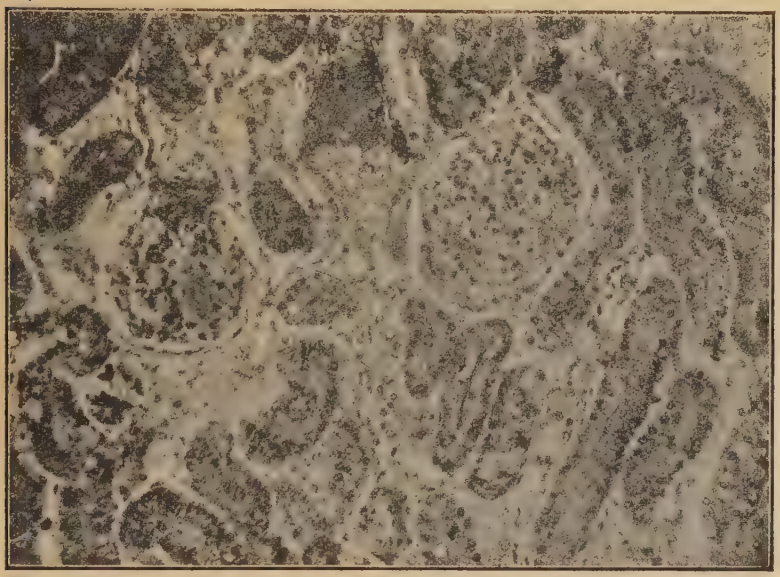


FIG. 17. — Rein; Masson, paraffine; glomérules intacts, nombreuses dégénérescences dans les tubes collecteurs.

Traitement insulinien dès le second jour. Deux injections quotidiennes de 30 unités d'Endopancrine. Opothérapie pancréatique : 1 gr. de pancréatine par jour.

Deux périodes de suppression d'insuline.

1re période : du 6 au 15 avril. Le poids tombe à 10 kg. 400.

L'insuline rétablit l'état général.

Nouvelle suppression le 18 avril pendant dix jours.

L'animal est tué le 28 avril, par saignée et ouverture du médiastin, et l'autopsie pratiquée immédiatement.

On est frappé par la maigreur extrême et l'absence complète de graisse.

1° *Le foie.* — Macroscopiquement, le foie est tout à fait normal, de volume, de couleur et de coloration.

Par l'acide osmique, le foie prend une teinte uniformément brun foncé.

Des coupes à congélation ont été traitées par l'acide osmique et le scarlach hématéïne.

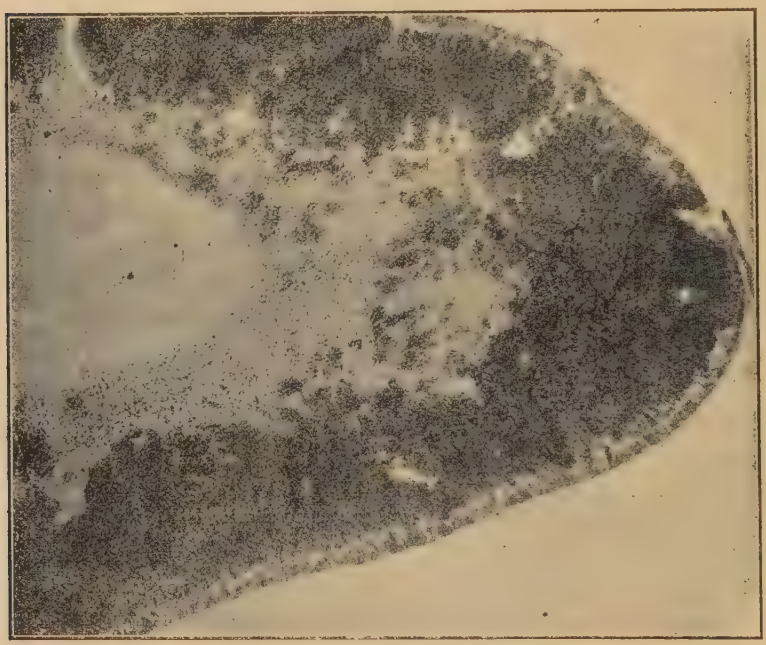


Fig. 18. — Surrénale. Formol, congélation, acide osmique; rien de particulier.

A un faible grossissement, on ne voit pas de réduction grossière noire, sous forme d'osmium métallique comme dans les cas précédemment étudiés, par contre on observe, dans le protoplasma de très nombreuses cellules, d'importantes enclaves qui n'ont pas réduit complètement le réactif et qui ont un aspect marron très foncé.

Les préparations colorées par le scarlach offrent, par contre, l'aspect tout à fait précis de dégénérescence graisseuse des travées hépatiques centrolobulaires comme dans les cas précédents mais ici elle est beaucoup plus discrète tout en étant d'ailleurs très nette. Il est exceptionnel de voir des travées entières de cellules dégénérées et, dans la très

grande majorité des cas, chaque cellule est simplement chargée de granules graisseux très petits; il n'y a pas cette transformation totale du protoplasma que nous avons signalée chez les autres chiens dépancréatés. Il convient d'ail-

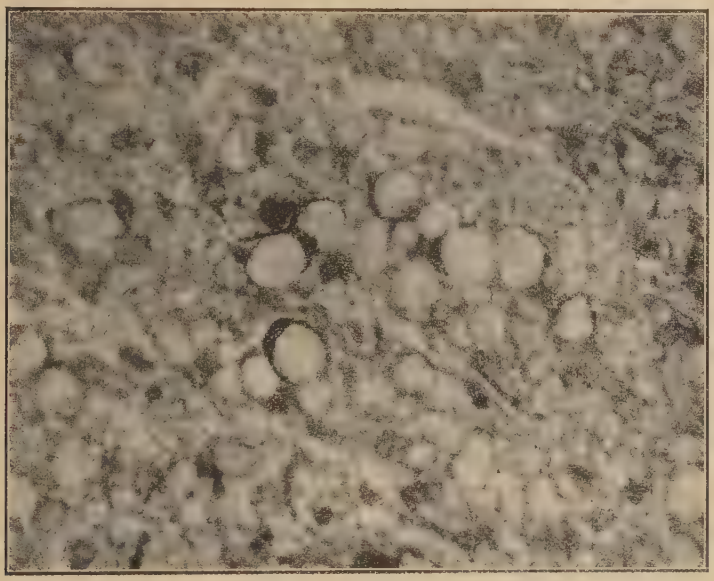


Fig. 19. — Surrénale. Paraffine, Masson; de très nombreux spongiocytes de la fasciculée présentent une dégénérescence vacuolaire graisseuse tout à fait distincte de l'état spongieux du protoplasme normal.

leurs d'ajouter que les figures de dégénérescence, tout en ayant une topographie nettement centrolobulaire, s'étendent vers la périphérie; de ce fait, l'atteinte du foie est beaucoup plus considérable qu'un examen superficiel, à un très faible grossissement, le pourrait laisser supposer. La figure 21 rend bien compte de ces faits.

A noter également dans ce cas la très curieuse dégénérescence des grands canaux et conduits biliaires dont toutes les cellules sont imprégnées d'une façon intense par le scarlach. L'élément inflammatoire est ici extrêmement minime, le tissu conjonctif fibreux des espaces porte est hyperplasié, mais sans réaction fibroblastique active, récente. Pas d'angiocholite.

2° *Les reins.* — Le rein ne présente rien de très spécial macroscopiquement si ce n'est une certaine pâleur.

Sur coupe à congélation traitée par le scarlach, on constate la dégénérescence graisseuse élective des pyramides de

Fig. 20. — Lobe frontal. Nissl. Importantes lésions parenchymateuses, raréfaction, chromatolyse, neuronophagie, pas de lésions vasculaires.

Ferrein comme dans les cas précédents. Mais les tubes atteints sont nettement moins nombreux d'une part et, d'autre part, au niveau de ces tubes, la dégénérescence graisseuse des cellules est souvent moins considérable; cependant, il faut noter la transformation très fréquente du protoplasma en un bloc homogène de graisse (voir figure 22).

Les glomérules de Malpighi et les tubes contournés sont peu atteints dans l'ensemble et un très grand nombre, parmi eux, sont tout à fait normaux. A noter une réaction conjonctive extrêmement vive dans la zone des pyramides de Malpighi seulement.

3° *Les surrénales.* — Les coupes à congélation, après fixation au formol et traitement par l'acide osmique d'une part, le scarlach de l'autre, montrent une imprégnation différente de la corticale : il existe entre les deux variétés de

Fig. 21. — Foie. Formol, congélation, hématéine-scarlach. Filtre vert foncé Lifa. En noir, la dégénérescence graisseuse totale, en gris foncé dégénérescence graisseuse moindre, noyaux incolores. Région centrolobulaire, dégénérescence graisseuse moindre que dans les cas précédents, mais cependant intense.

préparations, qui dans les autres cas étaient absolument superposables, une différence essentielle. Dans les préparations colorées par l'acide osmique, seules, la fasciculée et la réticulée corticale sont imprégnées, la zone des arcs ne l'est pas et on ne trouve aucun précipité d'acide osmique à ce niveau (figure 23). Tandis que dans les préparations colorées au scarlach la zone des arcs a fixé intérieurement le colorant, comme chez les chiens 7 et 8. Il y a là une particularité que nous ne nous expliquons pas; il ne saurait s'agir d'autre facteur car la même solution de scarlach utilisée sur d'au-

tres coupes témoins, normales ou graisseuses, a donné des réponses d'une électivité parfaite. Une « qualité » chimique différente des lipides pourrait expliquer cette différence.

Sur coupe à paraffine, la majorité des éléments médullaires, et corticaux paraissent normaux; cependant il y a des

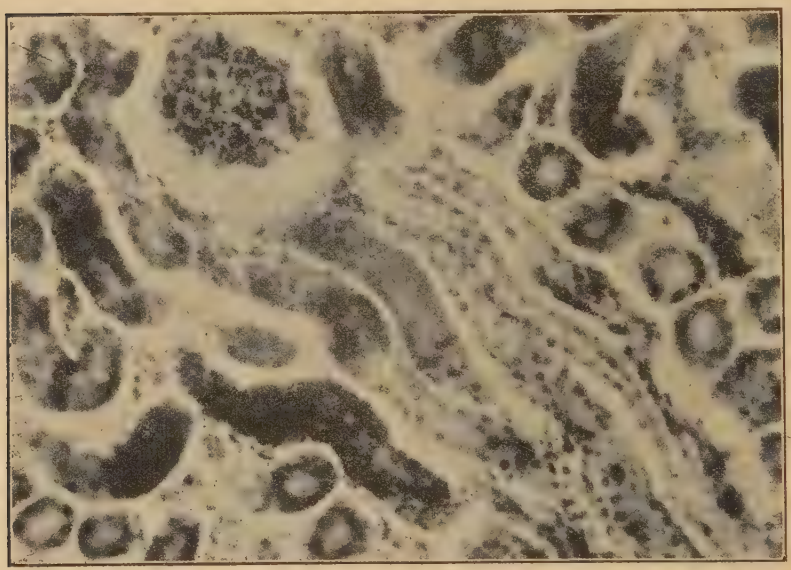


Fig. 22. — Rein. Formol, congélation, hématéine, scarlach; écran vert clair; les cellules frappées de dégénérescence graisseuse en noir intense, noyaux en noir et en gris clair.

altérations des spongiocytes de la réticulée qui ne sont pas douteuses en plus d'un point : protoplasma confluent, noyau picnosé, énormes vacuoles.

4° *Le poumon.* — A noter une hyperplasie modérée à trame conjonctive de l'épithélium des alvéoles.

N. B. — Le sang des trois animaux dépancréatés que nous avons pu recueillir, au moment de l'autopsie, et dans les moments qui ont suivi la mort, était extrêmement fluide, rosé et présentait des modifications importantes des globules dont nous poursuivons l'étude.

En résumé, *les lésions fondamentales du rein, du foie et de la surrénale, sont tout à fait superposables à celles des animaux précédents; dégénérescence graisseuse des pyramides de* Ferrein, *intégrité à peu près complète des tubes contournés et des glomérules; dégénérescence graisseuse importante centro-lobulaire du foie, mais nettement moins marquée que dans les cas précédents; atteinte surrénale également moins forte.*

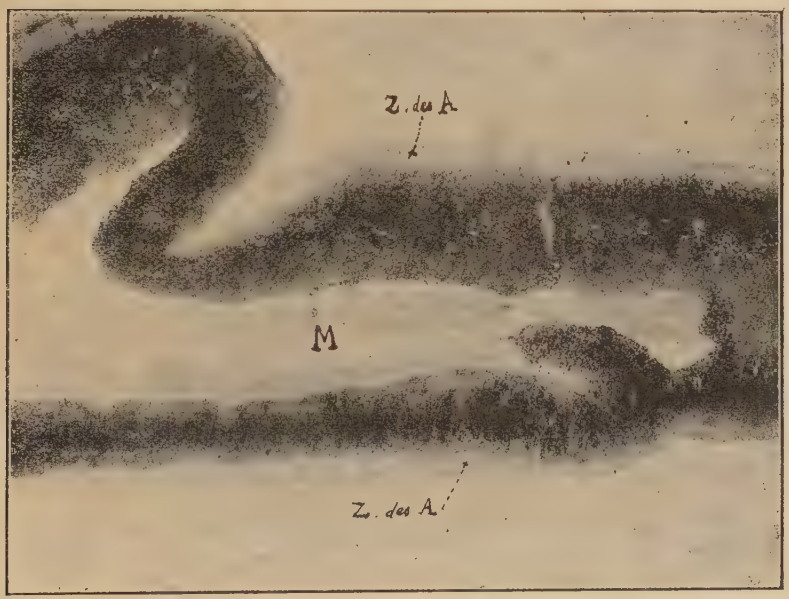


Fig. 23. — Surrénale. Formol, congélation, acide osmique.
La zone des arcs n'est pas imprégnée.

CONCLUSIONS

Les examens anatomiques de trois chiens dépancréatés privés brutalement d'insuline présentant des phénomènes de coma préagonique sont rigoureusement superposables au point de vue qualitatif : la dégénérescence diffuse totale ou subtotale du foie est au premier plan. Les lésions rénales sont extraordinairement électives atteignant essentiellement les pyramides de Ferrein.

Les surrénales ne sont pas très atteintes, mais ne sont pas indemnes, il s'en faut.

Le sang est extrêmement modifié, nous aurons l'occasion d'exposer ces faits dans un travail ultérieur.

Nous avons pu constater dans un cas de très importantes lésions du parenchyme nerveux.

Dans les cas que nous rapportons, il nous semble qu'on doit avant tout attribuer à la privation d'insuline, les lésions observées, incompatibles avec la vie surtout chez nos deux premiers animaux. Ces lésions se seraient développées au cours des périodes d'interruption du traitement et particulièrement aggravées lors de la dernière.

Nous nous proposons d'ailleurs de faire des biopsies du foie et du rein chez des animaux dépancréatés, avant et après privation d'insuline.

CHAPITRE II

Anatomie pathologique du diabète humain

Femme diabétique. — Observation n° 1.

Pièces recueillies 5 heures après la mort.

1° *Le pancréas.* — A un faible grossissement, la lobulation secondaire et primitive du pancréas est normale dans la plupart des districts; en quelques points, on trouve une réaction conjonctive densifiante très nette et aussi une infiltration, parfois considérable, à petites cellules rondes. A signaler de nombreux fragments nucléaires et quelques cellules polynuclées en dehors de toute hémorragie. Il s'agit donc d'une pancréatite interstitielle nodulaire.

La glande externe ne présente aucune particularité très importante; il faut évidemment tenir compte de la fixation un peu tardive dans ce cas, mais somme toute un grand nombre d'acini sont indemnes ainsi que les canaux excréteurs.

A un faible grossissement, on est frappé par la raréfaction considérable des îlots de LANGERHANS, 10 sur une coupe de 1 cm².

Ces îlots sont modifiés; certes le dispositif général des travées est conservé, mais le protoplasme est extrêmement homogénéisé; en beaucoup d'endroits ils ont presque complètement disparu, les noyaux picnotiques sont nombreux.

2° *Le foie.* — Sur coupe fixée au formol, coupée à congélation et colorée par le scarlach hématéine, on constate une dégénérescence graisseuse considérable. Elle n'a pas une systématisation centrolobulaire aussi précise que dans la plupart des cas précédents; au niveau de certains lobules les moins nombreux, elle est globale, ailleurs elle frappe les 2/3 internes du lobule ou encore elle est plus importante à la périphérie qu'au centre de celui-ci.

Le protoplasme d'un très grand nombre d'éléments est complètement transformé en une masse graisseuse ayant les contours de la cellule et ceci est des plus fréquents; souvent la limite normale de l'élément est considérablement dépassée par la formation à l'intérieur de la cellule, d'une boule de graisse à tendance extensive, souvent enfin le protoplasme est parsemé de très fines goutelettes graisseuses confluentes. Les cellules hépatiques, tout à fait normales sont l'infime minorité, elles sont tout à fait rares.

A signaler également, dans le cas qui nous préoccupe (Cf. chien dépancréaté n° 14) la différence entre des coupes immédiatement voisines, colorées les unes par le scarlach, les autres par l'acide osmique; par cette dernière technique, un examen superficiel ne fait pas apparaître la très grosse atteinte de l'organe parce que la précipitation du métal est ici apparente sous forme de très fines granulations seulement teintées en brun très foncé; les masses noires habituelles intracellulaires sont ici plus rares que pourraient le laisser supposer les préparations teintées au scarlach. Les deux réactifs des graisses ne donnent donc pas de résultats rigoureusement superposables.

L'examen des coupes incluses à la paraffine, ne montre pas une désagrégation très importante des travées.

L'examen à un grossissement plus fort, montre l'atteinte profonde d'un assez grand nombre de cellules tout à fait vacuolisées, mais un grand nombre d'entre elles paraissent à peu près normales qui, par la méthode du scarlach, ont un protoplasma bourré de très fines enclaves graisseuses.

Signalons une réaction inflammatoire vive au niveau de toutes les coupes que nous avons examinées, principalement au niveau des espaces porte où éléments fibroblastiques et lymphocytes sont extrêmement abondants, parfois absolument serrés.

L'épithélium des canaux excréteurs est desquamé en beaucoup de points, mais sans lésions caractéristiques d'angiocholite.

A noter l'absence de dégénérescence graisseuse totale de ces canaux, semblable à celle que nous avons signalée dans les autres cas.

Enfin, sur plusieurs préparations, quelques artérioles de

moyen calibre, sont oblitérées par un caillot en phase d'organisation.

3° *Le rein.* — Coupes à congélation et coloration par le scarlach : nous trouvons également dans ce cas une dégénérescence graisseuse de la partie moyenne des tubes excréteurs et particulièrement au niveau des pyramides de Ferrein. Cependant, cette atteinte tout en étant évidente est un peu moins prononcée que dans les cas précédents; les tubes constituant les pyramides de Malpighi sont indemnes et la très grande majorité des tubes contournés n'est pas frappée de la dégénérescence dont nous avons parlé. Le délai imposé par l'autopsie ne permet pas de se rendre un compte exact de l'état des tubes contournés.

La majorité des glomérules sont normaux. A signaler une réaction fibro-conjonctive diffuse, accentuée. En certains points il y a confluence des éléments inflammatoires ronds. Dans les pyramides de Malpighi, la réaction scléreuse est intense, diffuse, mais de plus, on voit de très nombreux îlots de tissu conjonctif très dense, irréguliers, étouffant les tubes.

L'examen utile de la surrénale n'a malheureusement pu être pratiqué.

4° *Le poumon.* — Nous n'avons pu examiner qu'un fragment minime de poumon : de nombreuses alvéoles étaient intactes et la paroi d'un grand nombre était épaissie; la trame conjonctive l'était particulièrement.

En résumé, *la lésion hépatique est ici considérable, intéressant l'organe tout entier, autant qu'on peut en juger par des coupes nombreuses, passant par différents niveaux; la dégénérescence graisseuse est partout considérable. L'élément inflammatoire et l'angiocholite demeurent discrets. La lésion rénale intéresse essentiellement les tubes excréteurs. La glande externe du pancréas est pratiquement indemne, tandis que l'élément langheransien est particulièrement atteint. La surrénale n'a pu malheureusement être examinée.*

Femme diabétique. — Observation n° 2.

L'autopsie a été précoce, 2 heures après la mort. Fixation dans les réactifs habituels, en particulier alcool, formol, acide picrique; coloration Masson.

1° *Le pancréas.* — *a*) Macroscopiquement : il ne présente rien de très spécial, en particulier sa consistance est normale.

b) Sur coupe à un faible grossissement : la lobulation primitive et secondaire de la glande ne présente rien de spécial, si ce n'est que le tissu conjonctif de cloisonnement est un peu plus dense d'une manière générale; en certains points il y a même une véritable sclérose mais toujours relativement minime. A noter une densification scléreuse extrême de tous les canaux excréteurs de la glande. Rien à signaler du côté des vaisseaux. D'ores et déjà il est facile de se rendre compte de la raréfaction importante des îlots de Langerhans.

c) A un grossissement plus important (figure 24) on constate le caractère normal des acini. Les éléments constituants de ceux-ci sont parfaitement fixés et colorés; en particulier le protoplasma est différencié et les enclaves sont tout à fait visibles.

Les îlots de Langerhans qui subsistent peuvent être divisés en trois catégories : Les uns sont tout à fait normaux ou à peine modifiés avec leur cordon cellulaire anastomosé, dont les cellules sont relativement bien délimitées; ces îlots sont de beaucoup les plus rares (figure 25). Les autres, les plus nombreux, sont formés d'amas cellulaires fusionnés et sans ordonnance trabéculaire, on ne distingue plus qu'une masse plus ou moins amorphe parsemée de noyaux. Enfin quelques îlots sont réduits à des masses plus ou moins scléreuses où subsistent quelques noyaux volumineux, ou même quelques fragments de noyaux parenchymateux permettant d'identifier les îlots.

Sur toutes les préparations examinées les îlots étaient tout à fait bien séparés des acini et nous n'avons remarqué aucune forme de passage indiscutable; dans certains cas il y a évidemment une contiguité extrême entre acini et îlots de Langerhans qui pourrait faire croire à une continuité si le trichrome de Masson ne permettait une différenciation particulièrement nette.

2° *Le foie.* — *a*) Macroscopiquement l'organe ne présente rien de très spécial.

b) A un faible grossissement (figure 26) on constate immédiatement une dégénérescence graisseuse très mal systématisée, à prédominance tantôt centrolobulaire, tantôt au

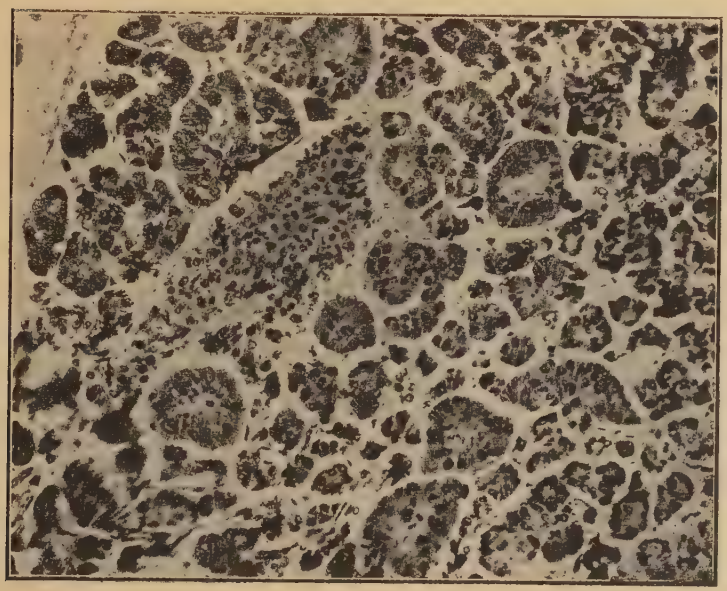


Fig. 24. — Pancréas; paraffine, Masson; intégrité des acini; à gauche, un des très rares îlots de Langerhans tout à fait intact.

contraire périphérique; il s'agit de lésions d'ailleurs très importantes et dans certains lobules bien peu d'éléments parenchymateux sont demeurés intacts. On note une sclérose en général très nette de tous les vaisseaux mais surtout des espaces porte.

c) A un grossissement plus important on remarque tout d'abord une sclérose diffuse assez accentuée de presque tous les espaces porte; de plus les mailles du tissu conjonctif sont infiltrées de lymphocytes (figures 27 et 28).

Quelques travées cellulaires sont intactes sans qu'il soit possible de parler de systématisation; tantôt en effet ces travées sont périportales, tantôt on les trouve au centre du lobule ou bien même au milieu de celui-ci.

Insistons sur la rareté de ces travées indemnes; presque toujours elles comportent d'ailleurs une très minime atteinte cellulaire; le protoplasma des cellules est homogénéisé; de nombreux noyaux présentent un début de condensation.

Ces travées normales ou subnormales se continuent par des éléments en dégénérescence plus ou moins complète.

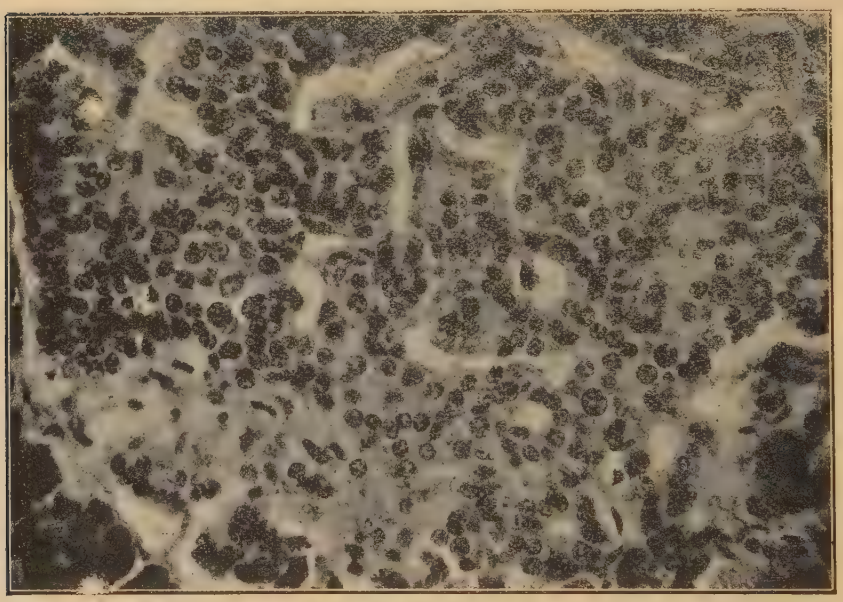


Fig. 25. — Même préparation; fort grossissement; Masson; îlot de Langerhans de la figure précédente.

Les cellules hépatiques lésées sont de beaucoup les plus nombreuses. D'après ce qu'il vient d'être dit elles ne sont pas disposées d'une manière systématique.

Au Masson on voit les éléments cellulaires extrêmement altérés : noyaux complètement condensés, picnotiques, ou au contraire réduits à l'état d'ombre, quelques-uns sont très petits, d'autres très volumineux.

Les masses protoplasmiques se confondent ou au contraire les contours de chaque cellule sont assez souvent respectés. Mais il y a une rétraction très nette qui donne un aspect tout à fait spécial à l'organe, les travées étant écar-

tées, éloignées les unes des autres. Le protoplasma est creusé d'énormes vacuoles et très souvent il est réduit à une bande dessinant le contour de la cellule; ou bien il est parsemé de vacuoles très minimes mais très nombreuses, confluentes; les colorations au scarlach et à l'acide osmique montrent qu'il s'agit d'une dégénérescence graisseuse extrêmement intense.

Fig. 26. — Foie. Masson, faible grossissement.

Un grand nombre d'éléments cellulaires sont encore plus gravement atteints, s'il se peut (figure 29).

Ici le protoplasma, absolument pulvérulent a disparu d'une manière à peu près complète, la cellule est transformée entièrement en un bloc graisseux et il ne s'agit pas seulement d'une simple enclave de graisses. Enfin, l'on voit un certain nombre de noyaux épars appartenant évidemment à des cellules hépatiques qui ont complètement disparu; il n'y a même pas autour d'eux ce résidu pulvérulent du protoplasme.

Les capillaires serpentant entre les travées sont partout

hypertrophiés et ont subi une sclérose assez prononcée. De ci de là, on peut signaler une réaction fibroblastique. En de nombreux points la dégénérescence des cellules hépatiques est prononcée à un degré tel que l'aspect morphologique de l'organe est tout à fait transformé.

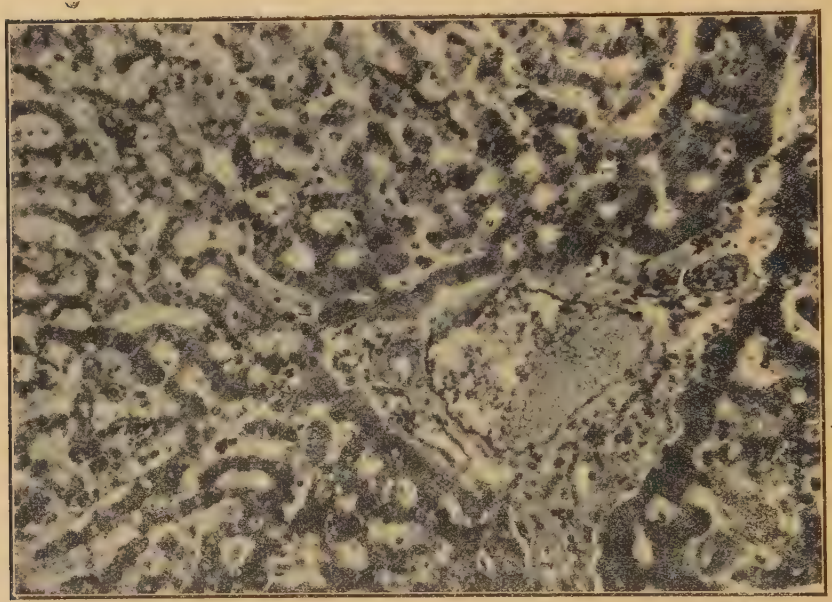


Fig. 27. — Même préparation; Masson, paraffine. Travées hépatiques grêles très écartées les unes des autres, nombreuses vacuoles traduisant la dégénérescence graisseuse, à droite espace porte avec infiltration à petites cellules rondes de tissu conjonctif.

A signaler enfin des dépôts de pigments accolés aux travées dégénérées ou dans la paroi hypertrophiée des capillaires.

La réaction inflammatoire est discrète mais nette; le tissu conjonctif des espaces porte et de la veine sus-hépatique est souvent hyperplasié avec infiltration nette à cellules rondes.

Notons enfin le laquage très particulier du sang, malgré une fixation excellente et l'absence d'acide acétique dans le fixateur ; dans les capillaires en particulier, on voit des masses pulvérulentes ou liquides colorées en rouge par la

fuschine provenant évidemment des globules rouges; d'ailleurs en quelques points ceux-ci sont parfaitement conservés et ce laquage ne paraît pas être dû à un artefact.

3° *Les reins. — Les reins de cette malade ne présentent pas de lésions considérables.* Cependant, la réaction fibreuse

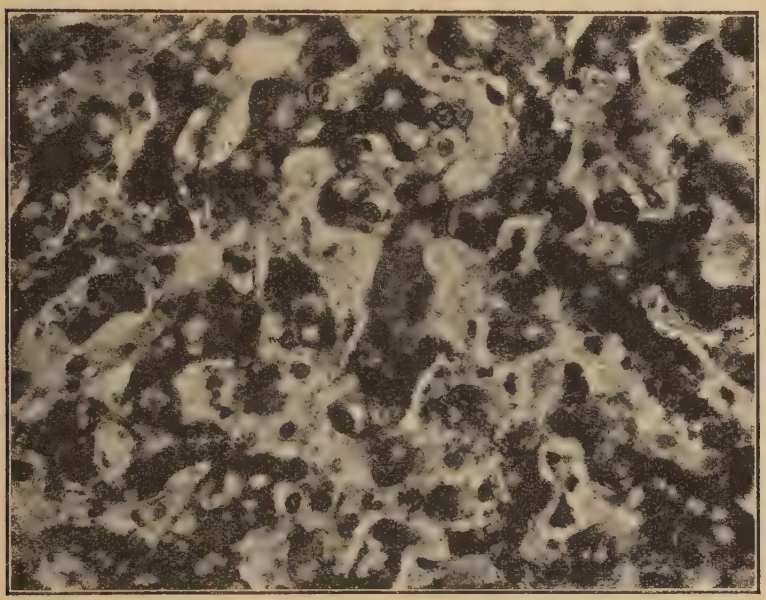


Fig. 28. — Même organe, même région; fort grossissement; congélation scarlach, coloration intense des graisses en noir et gris foncé; noyaux en hématéine. Dislocation des travées, importante dégénérescence graisseuse.

et conjonctive est partout nette; dans la région sous-capsulaire chacun des tubes est entouré d'une mince couche conjonctive qui le sépare complètement des voisins; de ci de là elle est plus importante, mais dans l'ensemble cette réaction est tout à fait modérée. A noter l'absence d'infiltration lymphocytaire et de réaction fibroblastique.

La très grande majorité des glomérules de Malpighi est intacte en particulier les pôles vasculaires et urinaires sont tout à fait normaux.

On doit cependant signaler la transformation scléreuse plus ou moins complète d'un certain nombre d'entre eux, environ un sur trente.

La substance médullaire du rein est beaucoup plus riche en tissu scléreux que la corticale; en beaucoup de points il y a une réaction très importante : élément conjonctif très

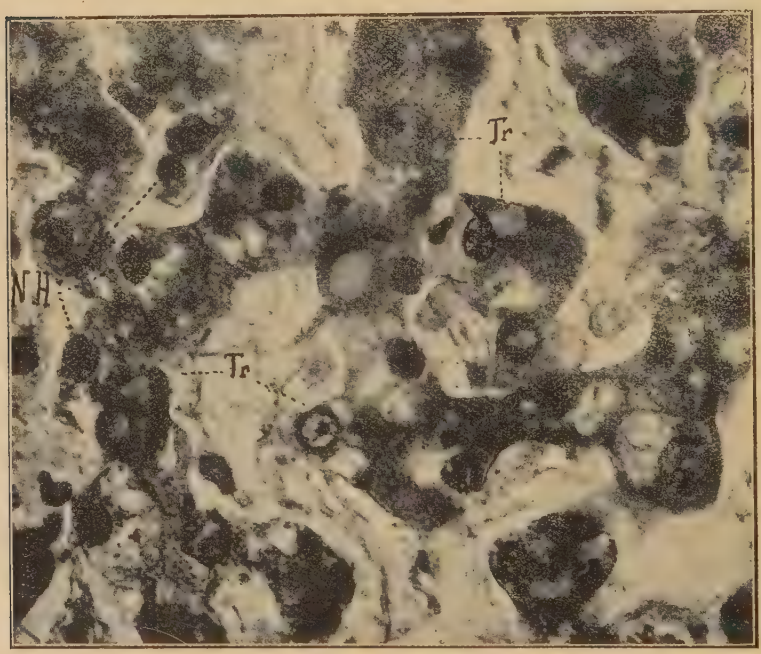


Fig. 29. — Foie. Paraffine, Masson, fort grossissement. Dislocation des travées (Tr), dégénérescence graisseuse importante qui apparaît ici sous forme vacuolaire; nombreux noyaux homogénéisés (N. H.). (Cette pièce a été chromée; passage très rapide dans le chloroforme et la paraffine; les masses graisseuses assez volumineuses et nombreuses n'ont pas été dissoutes; d'où l'aspect spécial de certains éléments renfermant à la fois ces graisses et des vacuoles.)

dense sans infiltration de cellules rondes cela plus particulièrement dans la zone des pyramides de Malpighi.

La fixation a été suffisamment précoce pour permettre l'étude de la substance corticale et en particulier des tubes contournés.

La majorité de ceux-ci est nettement indemne, dans quel-

ques-uns on peut signaler une homogénéisation du protoplasma et quelques figures de picnose.

On peut en dire de même des tubes du labyrinthe et des tubes urinaires de la substance médullaire.

Les vaisseaux de différents calibre dans la médullaire et la corticale ne présentent pas de lésions très appréciables.

Nulle part on ne note d'infiltrations diffuses ni de groupements d'éléments inflammatoires.

En résumé, les lésions rénales sont ici essentiellement interstitielles sous forme de néphrite scléreuse banale, atteignant surtout la médullaire; la grande majorité des éléments parenchymateux de la corticale sont à peu près complètement indemnes.

4° *Les surrénales.* — *a*) Macroscopiquement les surrénales sont petites, molles et blanchâtres.

b) A un faible grossissement, sur les coupes incluses à paraffine et colorées par la méthode de Masson la structure générale de la glande est conservée et l'on ne perçoit pas de très importantes modifications cytologiques.

c) A un grossissement plus fort on constate l'intégrité à peu près complète de la zone des arcs; la fasciculée en beaucoup de points apparaît normale, cependant on constate qu'un très grand nombre de spongiocytes ont un protoplasme extrêmement diminué, ayant perdu l'aspect habituel après la solubilisation des graisses; on constate également dans certains spongiocytes la présence d'énormes vacuoles bien différentes des figures que l'on observe après dissolution des graisses (figure 30). Par ailleurs les noyaux d'un certain nombre de ces spongiocytes sont incontestablement altérés et l'ensemble évoque l'idée d'une altération de la corticale évidemment difficile à préciser davantage par cette technique. La zone réticulée et la substance médullaire paraissent tout à fait normales. A noter une légère sclérose diffuse de tout l'organe et une réaction scléreuse nette de la capsule.

En résumé les lésions de la fasciculée paraissent nettes; elles sont d'ailleurs d'une interprétation difficile étant donné l'aspect spongieux des éléments normaux.

5° *Le poumon.* — Les poumons présentent une tuberculose nodulaire classique plus ou moins confluente, mais dans certaines portions des coupes des tubercules sont iso-

lés par des portions plus ou moins importantes de tissu à peu près sain.

En résumé, si nous laissons de côté les lésions tuberculeuses banales présentées par cette malade nous constatons des lésions de dégénérescence graisseuse extrêmement im-

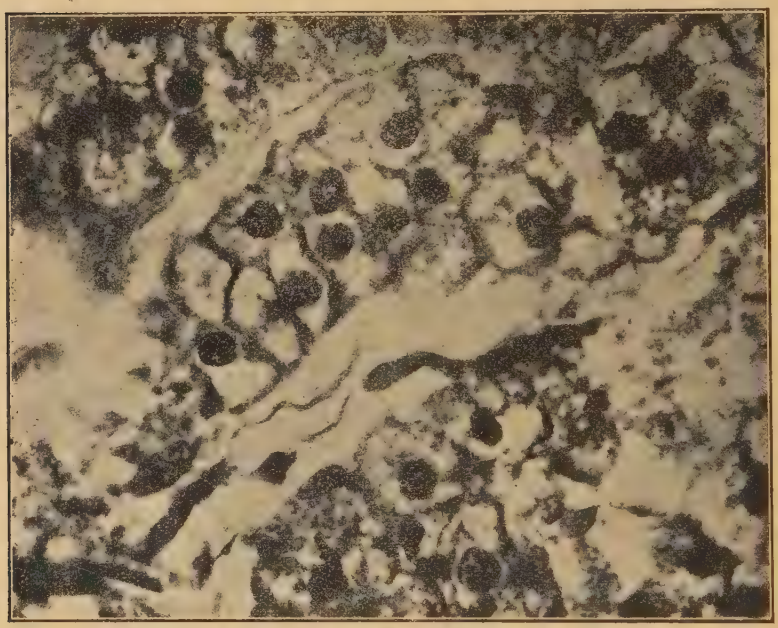


Fig. 30. — Surrénale; paraffine, Masson. Très fort grossissement, zone fasciculée; en bas et en haut spongiocytes normaux, au milieu spongiocytes lésés, protoplasmas très diminués; énormes vacuoles bien différentes de celles que l'on observe après dissolution des graisses, à l'état normal.

portante au niveau du foie; le rein est à peu près indemne et en particulier la conservation des tubes contournés et des glomérules est tout à fait remarquable. Dans la surrénale, il faut noter des lésions de la fasciculée, partielles, mais cependant très nettes.

Evidemment, on ne doit pas méconnaître ici l'influence

possible de la tuberculose sur le foie et la surrénale, mais il faut encore moins négliger un rapprochement avec les animaux dépancréatés et privés d'insuline.

CONCLUSIONS

Dans ces deux protocoles, les lésions hépatiques sont considérables, les lésions rénales infimes dans un cas où il n'y avait pas de signes cliniques d'insuffisance rénale.

La glande pancréatique externe est absolument conservée et ces malades n'avaient d'ailleurs aucun des signes de l'insuffisance pancréatique externe.

C'est pourquoi il nous paraît difficile d'attribuer à la carence de celle-ci, la dégénérescence hépatique comme l'ont soutenu Fischer, Mac Leod, Mauriac et Aubertin.

D'ailleurs rappelons que chez deux au moins de nos animaux avant la privation d'insuline, l'état général était très bon et que les lésions hépatiques observées après sa suppression, étaient absolument incompatibles avec la vie et ne pouvaient être constituées depuis longtemps.

CHAPITRE III

Etude des organes d'animaux normaux ayant reçu des injections d'acétone ou d'acide butyrique.

I. INJECTION D'ACIDE BUTYRIQUE

Lapin n° IV, 2 kg. 310.

Injection quotidienne sous-cutanée du 21 avril au 19 mai, d'une solution de butyrate de sodium, telle que 2 cc. 25 de cette solution correspondent à 1 gr. d'acide butyrique.

L'injection était de 3 cc. 5 la première semaine, soit 1 gr. 55 d'acide butyrique.

Cette dose a été élevée progressivement de 0 cc. 5 chaque semaine pour atteindre 4 cc. 5 soit 2 gr. d'acide butyrique dès la troisième semaine.

Ces injections étaient assez bien supportées, mais ont déterminé en certains points la formation d'escharres et une altération de l'état général se traduisant par un amaigrissement assez net. Poids : 2 kg. 150.

1° *Les surrénales.* — Fixées au formol et coupées à congélation, traitées par l'acide osmique, elles montrent la rareté des granulations lipoïdiques dans la zone des arcs, leur abondance extrême dans la région fasciculée; la réticulée renferme aussi quelques granulations en certains points. Il n'y en a pas trace dans la zone médullaire. Le scarlach teinte uniformément en rouge toute la corticale.

Sur coupe déparaffinée, il n'y a pas de lésion appréciable des noyaux et des protoplasmes.

2° *Les reins.* — Les reins colorés à l'acide osmique et au scarlach sur coupe à congélation, ne présentent pas la moindre dégénérescence graisseuse.

Sur coupe à paraffine, les lésions parenchymateuses sont minimes, la plupart des tubes contournés sont normaux;

chez un certain nombre d'entre eux, la bordure en brosse a disparu; les vaisseaux et les glomérules sont tout à fait normaux.

Dans les pyramides de Malpighi, on peut remarquer des lésions de sclérose; on ne saurait les attribuer systématiquement à une intoxication.

3° *La rate.* — Ne présente rien de particulier à signaler, si ce n'est une hyperplasie manifeste des follicules lymphoïdes.

4° *Le foie.* — Des coupes à congélation du foie traitées par le scarlach, montrent l'absence de dégénérescence graisseuse massive. Cependant à un fort grossissement, on remarque des enclaves graisseuses dans quelques éléments hépatiques.

Sur ces mêmes préparations, on remarque une très importante dislocation de l'organe; la disposition par travées a à peu près complètement disparu, les protoplasmes sont confluents, les noyaux réduits à des masses bleues, homogènes, sans chromatine différenciée. Sur coupe à paraffine, l'aspect est un peu différent; ici encore les travées normales sont réduites à quelques cellules, surtout centrolobulaires; toutes les autres sont extrêmement atteintes. Le protoplasme a disparu ou bien s'est condensé à la périphérie, accentuant la limite des cellules; de toute façon, le noyau très altéré semble isolé dans une plage à peu près vide, correspondant à l'emplacement du protoplasme disparu ou condensé à la périphérie; souvent le protoplasme des cellules est réduit à quelques grosses boules grumeleuses disposées sans ordre autour du noyau.

A noter une infiltration importante à petites cellules rondes et à fibroblastes du tissu conjonctif portal et centrolobulaire; les capillaires et les vaisseaux sont indemnes; pas d'angiocholite.

En résumé, *la lésion majeure chez cet animal consiste en une atteinte profonde et massive du foie par nécrose très spéciale des protoplasmes sans dégénérescence graisseuse; les cellules demeurées indemnes sont tout à fait peu nombreuses; cette lésion s'étend à tout l'organe. Par contre, les surrénales, le rein, la rate ne sont pas altérés.*

II. INJECTION D'ACETONE

Lapin n° I, 2 kg. 350.

Injection de quantité croissante d'acétone, du 30 décembre 1933 au 6 février 1934.

L'acétone est diluée dans 10 volumes de sérum physiologique.

Les quantités injectées débutant à 2 cc. s'élèvent progressivement pour arriver :

à 3 cc. le 8 janvier;
à 4 cc. le 20 janvier;
à 5 cc. le 28 janvier.

Quelques croûtes apparaissent aux lieux d'injection. Elles semblent être dues à une mauvaise répartition de l'acétone dans le sérum physiologique et à l'injection de cette acétone, insuffisamment diluée pour avoir perdu son caractère coagulant et nocif vis-à-vis des albumines vivantes.

1° *Le foie.* — Ne présente rien de très particulier au point de vue macroscopique, quant au poids, à la consistance, à la forme, à la coloration.

Les coupes à congélation, après fixation au formol et coloration au scarlach, montrent comme dans le cas du lapin acétone II une dégénérescence graisseuse importante atteignant un très grand nombre de lobules, et à prédominance très nettement périlobulaire, ce qui ne veut pas dire que soient complètement indemnes les éléments centrolobulaires.

A un grossissement élevé, on constate l'abondance dans les travées hépatiques de la périphérie des enclaves graisseuses, tantôt minimes, tantôt au contraire d'un volume considérable. La figure 31 qui représente le foie de l'animal n° I donne une idée exacte des lésions qui nous occupent. Au niveau des espaces porte, il existe une réaction conjonctive et une infiltration diffuse de tout l'espace par petites cellules rondes; pas de lésions vasculaires, pas de lésions d'angiocholite. A l'intérieur même du lobule, pas de lésions inflammatoires : absence complète d'inflammation et de réaction conjonctive autour de la veine centrolobulaire.

2° *Le rein.* — Les coupes à congélation, après traitement au scarlach ne montrent aucune dégénérescence graisseuse. Les méthodes habituelles, en particulier, celles de Masson, mettent en évidence une réaction scléreuse des pyramides de Malpighi.

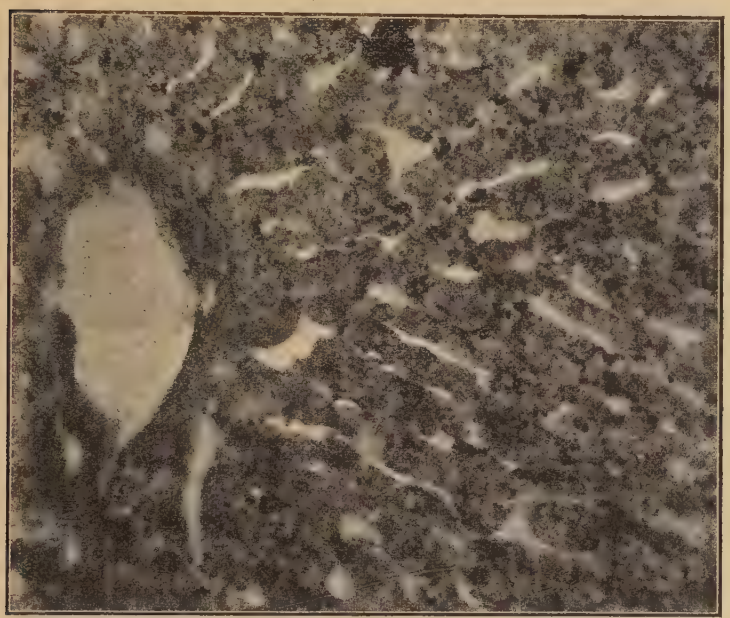


Fig. 31. — Foie. Formol, congélation, scarlach; écran Lifa vert foncé. Les granulations graisseuses en noir intense sur le fonds grisâtre de la préparation; noyaux à peine perceptibles.

Les glomérules et les vaisseaux, dans leur ensemble, sont intacts. La très grande majorité des tubes contournés sont normaux, les bordures en brosse sont parfaitement conservées; d'assez nombreuses cellules des parties moyennes des tubes urinaires (branche ascendante et descendante) présentent des dégénérescences parenchymateuses partielles mais nettes. Les gros tubes collecteurs, au niveau des pyramides de Malpighi, sont tout à fait intacts.

3° *Les surrénales.* — La surrénale ne paraît pas très atteinte, la corticale est imprégnée, d'une façon homogène,

par le scarlach. Dans la fasciculée sur coupe à paraffine, semblent exister des lésions assez nettes : remaniement profond des travées, fusion complète en de nombreux points des protoplasmes et lésions nucléaires; mais somme toute, l'atteinte des surrénales n'est pas considérable.

4° *Le poumon.* — Rien à signaler au niveau des alvéoles. L'épithélium des grosses bronches et des bronchioles ne présente rien d'anormal mais on remarque quelques infiltrations nodulaires importantes réalisant au faible grossissement, de véritables abcès dans la paroi même de quelques bronches ou à la périphérie immédiate de celles-ci. A un grossissement plus fort, ces éléments inflammatoires sont constitués par des cellules rondes en très grande majorité et aussi par quelques polynucléaires.

A noter enfin qu'un assez grand nombre d'artères de moyen calibre présentent un épaississement des tuniques, surtout de la couche fibreuse, sans réaction conjonctive cellulaire bien intense.

5° *La rate.* — Au niveau de la rate, il n'y a rien de particulier à signaler.

En résumé, *la lésion principale paraît être ici une lésion de dégénérescence grossière du foie, intéressant tout l'organe et principalement les travées situées à la périphérie des lobules. Sans être absolument normaux, les poumons et les surrénales présentent peu de lésions; les tubes du rein demeurent indemnes.*

Lapine n° II, 2 kg. 400.

Même technique d'injection que pour le lapin précédent jusqu'au 6 février. L'examen du sang et des urines du lapin n° I n'ayant pas montré 18 heures après l'injection, la persistance de l'acétonémie ou la présence d'acétonurie, les doses sont augmentées à partir du 7 février et portées à 7 cc. d'acétone dans 70 à 80 cc. de sérum physiologique.

Cette lapine met bas normalement le 28 février. Les petits meurent.

Animal sacrifié le 8 mars, dix semaines après le début de l'expérience. L'amaigrissement est encore appréciable. Poids : 2 kg. 200.

1° *Le foie.* — Sur des coupes incluses à la paraffine et colorées par les méthodes ordinaires, il paraît assez peu atteint. Les travées hépatiques ne sont pas disloquées; les séparations cellulaires, les noyaux sont tous indemnes.

Mais sur des coupes à congélation, après coloration par le scarlach, on se rend compte de l'atteinte importante de cet organe. Nous avons pratiqué de très nombreuses coupes et très larges (5 à 7 cm²). Sur toutes la dégénérescence graisseuse est importante par son étendue et sa diffusion; il n'y a pas de systématisation. Certains lobules sont entièrement touchés; très souvent, cependant, les portions périphériques sont plus atteintes que la région centrolobulaire.

A un grossissement suffisant, on se rend compte qu'il n'y a pas de dégénérescence massive de la cellule, mais seulement une abondance de petites enclaves graisseuses plus ou moins confluentes.

2° *La surrénale.* — Traitée par la méthode de congélation au scarlach, montre que celui-ci teinte d'une façon intense et uniforme la corticale tout entière.

A un plus fort grossissement, l'imprégnation est également massive; pas de pigments dans la réticulée.

3° *Le rein.* — Au niveau du rein, les coupes à congélation traitées par le scarlach ne montrent aucune dégénérescence graisseuse.

La méthode de Masson met en évidence une réaction conjonctive assez importante, prédominant de beaucoup dans les pyramides de Malpighi, à peu près nulle dans la corticale. Les glomérules et les vaisseaux sont intacts. La majorité des tubes contournés est peu atteinte, cependant un grand nombre d'entre eux présentent un véritable effilochement de la bordure striée et une dislocation du protoplasme; il n'y a pas de réaction inflammatoire nette, sous forme de nodules leucocytaires ou d'infiltration.

Dans l'ensemble, les lésions rénales sont minimes.

4° *Au niveau des ovaires,* rien à signaler.

5° *Le pancréas* externe et interne, est normal.

6° *Le poumon.* — Rien de spécial à signaler, si ce n'est une desquamation épithéliale assez importante, et quelques nodules inflammatoires à petites cellules rondes autour de

certaines bronchioles. Dans l'ensemble, la structure alvéolaire est conservée.

7° Rien à signaler dans la rate.

8° Il existe des lésions nerveuses de raréfaction qui feront l'objet d'un travail ultérieur.

En résumé, *la lésion de beaucoup la plus importante paraît être une atteinte hépatique profonde, tandis que les autres organes et, en particulier, les reins sont à peu près indemnes.*

A noter la manière extrêmement intense et homogène dont la corticale surrénale a fixé le scarlach.

CONCLUSIONS

Plusieurs auteurs ont nié la possibilité de la production de lésions de différents viscères chez l'animal normal par la seule injection d'acétone (Mayer, Rathery, Shaffer).

Certes, nous n'apportons pas une statistique considérable et il est bien certain que nos travaux devront être complétés; mais les trois animaux en parfaite santé que nous avons injectés quotidiennement pendant quatre à dix semaines avec des doses somme toute peu considérable d'acétone et d'acide butyrique, ont présenté des signes cliniques de déficit général et des signes anatomiques très importants de dégénérescence hépatique.

Il est difficile de ne pas tenir compte de ces données dans l'explication et la pathogénie des troubles acidosiques.

RESUME ET CONCLUSIONS DES DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

Nous connaissons bien le danger qu'il y a à vouloir superposer d'une manière trop étroite les lésions anatomiques et les troubles physiopathologiques d'un organe ou du métabolisme d'une ou plusieurs substances.

Les idées générales que Leriche a si magistralement exprimées à ce sujet sont présentes à notre esprit. Nous n'ignorons pas la monotonie habituelle des lésions quelles que soient les causes de la maladie. Nous n'ignorons pas « les complications secondaires et contingentes » de ces lésions.

Cependant il ne faudrait pas nier systématiquement, l'importance de l'anatomie pathologique, surtout lorsqu'elle va de pair avec les modifications étroites, précises, toujours identiques créées par la médecine expérimentale.

Or dans tous les cas que nous venons de rapporter, dans les protocoles de diabète humain, chez nos animaux dépancréatés, chez des animaux sains, ayant été lentement intoxiqués par l'acétone, nous pouvons relever un certain nombre de lésions absolument identiques dans tous les cas, au moins au point de vue qualitatif et il nous semble que ces faits doivent être pris en haute considération.

Tout d'abord les lésions hépatiques sont absolument de règle, extrêmement importantes, diffuses et atteignant tout l'organe, intéressant essentiellement le parenchyme; ce sont des lésions de dégénérescence graisseuse d'un type un peu particulier, aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

C'est la privation d'insuline ou l'insuffisance de son apport, qui détermine incontestablement les lésions que quelques auteurs ont injustement attribué à cette hormone, ou au défaut de sécrétion externe pancréatique.

Chez les animaux qui reçoivent des injections régulières d'acétone, on observe très exactement les mêmes modifications.

Il ne faudrait pas croire que le tissu conjonctif hépatique reste indemne : en beaucoup de cas, on observe une réaction cellulaire fibroblastique. Il n'y a pas de lésions d'angiocholite, mais très souvent chez l'animal dépancréaté et privé d'insuline, on observe une curieuse dégénérescence graisseuse des cellules épithéliales des canaux excréteurs.

Les lésions rénales sont beaucoup plus variées; il faut tout d'abord éliminer les lésions de néphrite chronique préalables, chez les animaux d'expérience ou chez l'homme, et qui ne sont pas toujours en rapport avec l'intoxication acidosique.

D'une manière générale les lésions rénales sont extrêmement électives, atteignant essentiellement les pyramides de Ferrein et respectant les tubes contournés, les glomérules et les vaisseaux.

Il n'est pas sans intérêt d'opposer cette intégrité de la partie du parenchyme la plus importante aux azotémies transitoires que nous avons signalées.

Les surrénales ne sont pas très atteintes et en particulier la médullaire est à peu près toujours intacte; cependant dans la fasciculée nous avons pu noter de grosses lésions dans presque tous les cas.

Des circonstances indépendantes de notre volonté, ne nous permettent pas d'apporter ici l'étude complète du parenchyme nerveux que nous réservons pour une publication ultérieure. Disons cependant d'ores et déjà que nous avons pu mettre en évidence des modifications très importantes de la corticalité sous forme de lésions profondes irréparables, diffuses de cellules ganglionnaires. Il convient de rapporter cette constatation de la fixation considérable de l'acétone par le parenchyme nerveux dont il a été question plus haut.

Nous réservons également pour une étude ultérieure les modifications cytologiques du sang qui ne sont pas dépourvues d'intérêt.

Ajoutons enfin que, dans les cas de diabète humain, le pancréas externe était absolument normal.

Comment nous envisageons l'expérimentation future

Les travaux que nous venons d'exposer n'ont d'autre but que d'apporter une contribution à l'étude de l'énorme problème de la céto-acidose diabétique.

Ils nous ont permis de connaître toute la difficulté du problème, d'envisager les nombreuses questions connexes qui s'y rattachent, de mieux apprécier les obstacles et de mieux distinguer les points susceptibles d'apporter un éclaircissement dans nos connaissances.

Si, pressés par le temps et pour des raisons matérielles, nous avons dû pour le moment, marquer une étape dans notre expérimentation, nous avons l'intention de continuer cette étude.

Un certain nombre de points ont attiré notre attention et c'est sur eux que nous avons l'intention de concentrer nos prochains efforts :

Nous essaierons de déterminer d'une façon précise grâce à notre technique à l'oxyde de carbone, la quantité de sang contenu dans les divers organes. Nous serons ainsi en mesure d'éliminer cette cause d'erreur essentielle que constitue la présence de sang dans l'étude de la chimie des parenchymes.

Nous pensons que l'étude du diabète expérimental doit encore être poursuivie avec fruit : en particulier chez le chien dépancréaté nous comptons faire :

L'étude du sang, au point de vue de sa composition, histologique et chimique;

L'étude des lésions des parenchymes nerveux que nous avons pu déceler au cours du diabète expérimental.

Nous voulons en outre compléter l'étude des fixations tissulaires des corps cétoniques, et le rôle des divers organes. Pour cela, de nouvelles injections massives et au besoin des perfusions d'organes seront mises en œuvre.

Le cerveau, en particulier, nous semble mériter une étude spéciale. Son rôle paraît essentiel dans la fixation des corps cétoniques, et d'ailleurs l'apparition du coma, manifestation toxique importante du diabète, témoigne bien de l'atteinte nerveuse dans le diabète grave.

L'étude du rein demande à bénéficier de nouvelles expériences, en particulier en réalisant des lésions expérimentales du rein chez le chien diabétique.

L'azotémie transitoire et les troubles fonctionnels rénaux, avec ou sans lésions anatomiques concomittantes dans les cas de diabète humain ou expérimental méritent des observations plus nombreuses.

L'énorme dégénérescence que nous avons pu mettre en évidence dans le foie et les autres organes, doit être étudiée en fonction de la thérapeutique suivie : pendant le traitement insulinien ou après sa suppression, pendant l'administration des extraits pancréatiques ou en son absence.

Pour cela nous comptons faire des biopsies du foie au cours de ces diverses modalités thérapeutiques.

Enfin l'action de l'insuline qui nous a déjà occupés quelque temps mais que nous n'avons pu étudier suffisamment mérite une étude particulièrement attentive.

En particulier nous comparerons l'action de l'insuline sur les corps cétoniques du sang et des tissus.

Nous tâcherons de savoir si l'insuline agit séparément sur les divers métabolismes comme semblent le montrer certains faits, ou si l'action multiple de cette hormone, en particulier l'action anti-cétonique et anti-acidosique, ne s'exerce pas par l'intermédiaire des glucides.

Telles sont les notions dont nous comptons poursuivre l'étude pour essayer d'apporter une contribution utile au problème du métabolisme des corps cétoniques, important au triple point de vue physiologique, clinique et thérapeutique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Dans une série de recherches, anatomocliniques chez l'homme, expérimentales chez divers animaux, en utilisant les techniques histologiques et chimiques les plus précises, nous avons essayé d'apporter une contribution au métabolisme des corps cétoniques, et à l'anatomie pathologique du diabète pancréatique.

Notre base d'examens comporte dix protocoles anatomiques complets et près de 1.100 dosages de corps cétoniques, de glucose, etc., dans les humeurs, les urines et dans les tissus.

1° Chez les sujets normaux :

a) Dans une première série de recherches, nous avons confirmé la présence des corps cétoniques dans le sang, les humeurs et les tissus des sujets normaux.

Ces taux sont très peu élevés mais cependant nets et à peu près constants chez le même sujet d'une part, et dans l'ensemble des cas d'autre part.

La teneur des tissus est plus élevée que celle du sang.

Les corps cétoniques s'éliminent normalement à l'état de très faibles quantités par le rein. Pour l'acétone ou les produits ultimes de l'oxydation des corps cétoniques, s'ajoute une très légère élimination pulmonaire.

b) Des injections plus ou moins répétées, plus ou moins abondantes d'acétone à d'autres animaux sains ont permis de pénétrer plus avant dans l'étude du métabolisme des corps cétoniques.

L'acétone injectée par voie intraveineuse se répartit inégalement dans le sang; elle est plus abondante dans le plasma que dans les globules. L'injection augmente aussi la concentration de l'acétone dans les tissus.

Nous avons mis en évidence la fixation de l'acétone sur certains organes (cerveau), sa destruction par certains autres (muscle).

La teneur des organes en acétone est la résultante de leurs deux actions : fixatrice et éliminatrice. Elle est variable suivant les organes.

Les reins et les poumons sont les organes principaux de destruction et d'élimination.

Dans le foie la cétogénèse semble l'emporter sur la cétolyse.

L'acétone paraît se fixer électivement sur le cerveau.

La teneur en acétone du liquide céphalo-rachidien est élevée.

L'accroissement de l'acétone des organes paraît avoir pour cause l'apport sanguin et aussi le défaut d'élimination vers le sang des quantités formées dans la cétogénèse de chaque tissu.

L'élimination de l'acétone injectée débute rapidement; elle se poursuit 40 heures au moins par les voies rénale et pulmonaire.

L'injection d'acétone s'accompagne toujours d'une augmentation de l'acide β-hydroxybutyrique du sang et des organes.

Ce fait peut être interprété comme le résultat d'une déviation fonctionnelle du métabolisme normal s'arrêtant au stade hydroxybutyrique en raison de la surcharge de l'organisme en acétone.

c) L'injection d'acide butyrique provoque une accumulation notable de l'acide β-hydroxybutyrique dans le sang et dans certains organes, tandis que l'acétone et l'acide diacétique ne sont pas sensiblement accrus.

Il semble qu'il existe un balancement entre les proportions de l'acide β-hydroxybutyrique et de l'acide diacétique dans les organes. Ceux qui sont riches en l'un contiennent peu de l'autre et inversement.

Le sang contient très peu d'acétone totale.

La fixation de l'acide β-hydroxybutyrique est surtout importante dans le foie puis dans le muscle et le rein. Le cerveau est au contraire relativement plus riche en acétone totale.

2° Chez les animaux diabétiques :

Nous avons pu par la technique de Hédon, appliquée à des chiens jeunes, en bonne santé, provoquer l'apparition d'un diabète grave caractéristique, inhibé d'une façon parfaite et pendant longtemps par l'insuline et les extraits pancréatiques (pancréatine).

Chez ces animaux nous nous sommes attachés à étudier les différentes modifications humorales et cliniques.

D'autre part, cessant d'administrer l'insuline nous avons vu apparaître la cétose qui a été étudiée, pendant la vie, dans les

humeurs, le sang et les excrétats, puis, au moment de la mort, dans les organes.

Après interruption du traitement insulinien, les corps cétoniques augmentent notablement, surtout l'acide β-hydroxybutyrique. Ils sont inégalement répartis entre le plasma et les globules.

Les organes en contiennent plus que le sang.

Nous avons pu mettre en évidence, par des dosages dans le sang artériel et veineux des divers organes puis dans ces organes eux-mêmes aussitôt après la mort :

une action destructrice et éliminatrice du rein et des poumons;

une formation intense par le muscle et par le foie;

une fixation et une production marquée d'acétone par le cerveau.

Les éliminations urinaire et biliaire sont nettes et plus importantes que l'élimination pulmonaire.

3° Dans le diabète humain :

Nous n'avons noté aucune différence essentielle avec le diabète expérimental. La répartition des corps cétoniques y est identique, l'action de l'insuline comparable. L'élimination se fait par les mêmes voies.

La concentration urinaire est toujours nettement supérieure à celle du sang.

Comme dans le diabète expérimental les tissus renferment plus de corps cétoniques que le sang circulant.

Les organes en contiennent des proportions variables.

Nous avons pu mettre en évidence le pouvoir cétolytique du rein et nous avons constaté dans le diabète grave et le coma une déficience, fonctionnelle sinon anatomique, de cet organe qui amène la coïncidence des signes acidosiques et rénaux.

4° Dans le cas de néphrite expérimentale mercurielle du chien : l'acétone injectée est retenue et s'accumule dans les organes.

Cette rétention est uniquement due à l'oligurie et non pas à un imperméabilité élective.

5° Au point de vue anatomopathologique :

Nous avons trouvé dans le diabète expérimental un ensemble de lésions étroitement comparables au point de vue qualitatif.

La dégénérescence graisseuse hépatique a toujours été très importante et, dans la plupart des cas, considérable; chez le chien privé brusquement d'insuline nous avons vu se constituer

des dégénérescences extraordinairement rapides, massives, totales de tout l'organe.

Les lésions de dégénérescence graisseuse rénale sont de règle absolue chez l'homme comme chez l'animal. Elles sont entièrement électives atteignant d'une manière intense les pyramides de Ferrein, tandis que les tubes contournés et les glomérules sont presque toujours indemnes, en dehors des formes de néphrite aiguë accidentelle et surajoutée.

Il est difficile de rapporter au diabète à proprement parler des lésions de néphrite chronique scléreuse, tout à fait banales aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Il est toujours difficile par les méthodes actuelles de parler de lésions dégénératives des spongiocytes de la surrénale. Cependant chez l'homme comme chez l'animal nous avons pu mettre en évidence un certain nombre de modifications qui permettent d'affirmer presque certainement des lésions plus ou moins importantes de la fasciculée.

Nous avons pu mettre en évidence des lésions de raréfaction cellulaire des hémisphères cérébraux, intenses et diffuses.

6° Conséquences pratiques de nos recherches.

Au point de vue du diagnostic chimique :

a) Il convient d'effectuer deux déterminations de corps cétoniques, sur le plasma d'une part, sur les globules d'autre part, ou d'opérer tout au moins sur le sang total; cela en raison de la répartition différente de ces corps, et des variations qui peuvent résulter de l'action de l'insuline.

b) Le dosage dans l'urine donne un bon résultat; mais d'un assez grand nombre de déterminations comparatives faites sur le sang et sur l'urine nous concluons qu'on ne peut déduire la concentration sanguine de la concentration des corps cétoniques dans l'urine.

c) Le dosage de l'acétone seule ne suffit pas. Presque toujours le taux de l'acide β-hydroxybutyrique est très supérieur à celui de l'acétone totale.

d) La détermination de la teneur en corps cétoniques du liquide céphalo-rachidien donne d'utiles indications; peut-être rend-elle compte dans une certaine mesure de l'imprégnation cérébrale; la question est à l'étude.

e) **La mesure de la Réserve alcaline donne une indication précieuse sur le degré de l'intoxication acide.**

Mais cette détermination ne suffit pas seule en raison des erreurs possibles :

erreurs par défaut : acidose du jeûne, acidose des néphrites;

erreurs par excès : acidose gazeuse de la tuberculose pulmonaire, alcalose par ingestion de CO^3NaH.

f) **L'azotémie fréquemment observée au cours du diabète grave ou du coma n'a en soi qu'une valeur secondaire, elle est seulement l'indice d'un trouble rénal sans qu'on puisse affirmer sa nature anatomique ou fonctionnelle.**

Sa valeur séméiologique est variable, elle dépend de son évolution et non de son élévation. Une azotémie de un gramme qui régresse a une valeur pronostique plus favorable qu'un taux inférieur persistant.

g) **Le taux des corps cétoniques du sang diffère notablement de celui des organes. On ne peut les déduire l'un de l'autre.**

La fixation sur les tissus est élective, variable suivant les organes; très basse dans le muscle, elle est considérable dans le cerveau.

L'importante fixation cérébrale justifie les phénomènes cliniques observés (obnubilation, coma). Elle pourrait peut-être dans une certaine mesure être décelée par l'examen du liquide céphalo-rachidien.

Le traitement insulinien semble au début augmenter cette différence par la seule destruction des corps cétoniques sanguins.

La thérapeutique insulinienne à haute dose et prolongée paraît nécessaire pour entraîner les corps cétoniques fixés sur les organes, et désaturer l'organisme.

Ce traitement doit s'accompagner d'une dose suffisante d'hydrates de carbone pour éviter l'acidose des accidents hypoglycémiques.

h) **Dans les cas de persistance d'un coma après l'institution d'un traitement insulinien, on devra envisager :**

l'apparition d'accidents hypoglycémiques;

la persistance de l'intoxication acide et cétonique;

l'intervention d'une rétention azotée sous l'influence des lésions rénales.

L'étude de la glycémie permettra souvent d'adopter ou d'éliminer l'hypothèse d'un coma hypoglycémique.

Seuls, des dosages d'urée sanguine, de réserve alcaline, des corps cétoniques dans le sang ou le liquide céphalo - rachidien permettront de juger la part qui revient à chacun des troubles rénaux ou acidosiques.

Vu : *Le Président,*
RISER.

Vu : *Le Doyen,*
BARDIER.

Vu et Permis d'Imprimer :
Toulouse, le 12 Juin 1934.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

ABELOUS (E.) et J. ALOY. — *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, 1537.

ADLESBERG (D.). — *Biochem. Ztsch.*, 1923, **143**, 527-532.

ALBERTONI (P.). — *Arch. f. exper. Path. und Pharmacol.*, 1884, **18**, 218-241.

ALBERTONI (P.) et PISENTI. — *Archivio per la scienze medica.*, 1887, **11**, 129.

ALBOUKREC (M.). — *Th. Médecine Paris*, 1924.

ALLARD (E.). — *Arch. f. exper. Path. und Pharm.*, 1908, **59**, 388-396.

ALLEN (F. D.). — *Harward Universited Pres.*, 1913, 601.
— *J. of metabolic Res.*, 1923, **3**, 797; **4**, 189, 199, 254.

ANDRÉ et BAYLAC. — *Midi médic. Toulouse*, 1892, **1**, 109-113.

ANTONI (V. DE). — *La clinica medica italiana*, 1931, **62**, 704.

ALMAGIA (M.) et G. EMBDEN. — *Beitr. Chem. Physiol. u. Path.*, 1905, **6**, 59.

ARNOLD-LIPLIAWSKY. — *Hoppe Seylers Handbuch*, 8e éd., p. 616.

ARONSSOHN. — *Th. Médecine Paris*, 1901-1902.

AUBERTIN (E.). — L'Insuline, Paris, Doin, 1926.

BAER (J.). — *Therap. monatsch.*, 1909, **22**, 275.
— *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1904, **51**, 271-288.

BAER (J.) et L. BLUM. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1906, **55**, 89.
— *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1906, **56**, 92.
— *Beitr. z. chem. Phys. u. Path.*, 1907, **10**, 80, et 1908, **11**, 101.

BANG. — Mikromethoden zur Blutuntersuchen, Bergmann, München, 1920.

BAUMGARTEN (A.). — *Ztsch. f. exp. Path. u. Therap.*, 1905, **2**, 53.

Baumgarten (A.) et H. Popper. — *Centrabl. f. Physiol.*, 1906, **20**, 377.

Bechamp. — *C. R. Ac. Sc.*, 1872, **75**.

Behre (J. A.) et S. R. Benedict. — *J. biol. chem.*, 1926, **70**, 487-494.

Benedict (S. R.). — *J. biol. chem.*, 1918, **34**, 203.

Bergell (P.). — *Z. physiol. chem.*, 1901; **33**, 310.

Bierry (H.) et L. Moquet. — *C. R. Ac. Sc.*, 1924, **91**, 816.

Bierry (H.) et F. Rathery. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **91**, 534.

Binet (L.) et J. Verne. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **91**, 66.

Binet (L.) et R. Fabre. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 190.

Black (O. F.). — *J. biol. chem.*, 1908-09, 5, 207.

Blanchetière. — L'acidose cétogène, Paris, Chahine, 1927.

Blum (L.). — *Münch. med. Wochenschrf.*, 1910, 683, et 1910, 1796.
— XII[e] Congrès français de médecine, 1911.

Blum (L.), Carlier et Schwab. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **88**, 1156.

Blum (L.) et P. Woringer. — *Bul. Soc. Ch. biol.*, 1920, **2**, 88.

Boattini (G.) et C. Salaris. — *La clinica medica italiana*, 1931, **62**, 1138.

Boeck et Slosse. — *Bul. Soc. méd. ment.* Belgique, 1891.

Bock, Field et Adair. — *Journ. Metabolis. Research.*, 1923, **4**, 27.

Bougault et Gros. — *Journ. Pharm. et chim.*, 1922, **26**, 5.

Briggs (A. P.) et P. A. Shaffer. — *Journ. biol. Chem.*, 1921, **48**, 413-428.

Brand. — *Deutsche Klinik.*, 1850.

Brugsch. — *Ztsch. f. exp. Path. u. Therap.*, 1905, **1**, 419-438.

Buhl. — *Ztsch. f. Biol.*, 1880, **16**, 413.

Burton-Opitz (R.). — *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1911, **4**, 93.

Bulow-Hansen. — *Acta medica Scand.*, 1929, **72**, 399.

Cathcart (E.). — *Biochem. Ztsch.*, 1907, **6**, 109-148.
— *J. of Physiol.*, 1909, **39**, 311-330.

Caujolle (F.). — *Th. Médecine* Alger, 1929.

CHABANIER (H.) et C. LOBO-ONELL. — Précis du diabète, Paris, Masson, 1931.

CHABANIER (H.), M. LEBERT et C. LOBO-ONELL. — Physiopathologie et traitement du diabète sucré, Paris, Masson, 1929.

CHALIER (J.) et BOULUD. — *Journ. Médecine Lyon*, 1926, **7**, 209.

CHALIER (J.), J. DECHAUME et BARRET. — *Journ. Médecine, Lyon*, 1926, **7**, 223.

CHAIKOFF (J. L.) et S. SOSKIN. — *Am. J. of Physiol.*, 1928-29, **87**, 58.

CHAUFFARD. — *Bul. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1924, **49**, 1573.

CLAUSEN. — *J. of biol. Chem.*, 1922, **52**, 276.

CLUTTERBUCK (P. W.) et H. RAPER. — *Biochem. Jour.*, 1925, **19**, 385, et 1926, **20**, 59.

COLLAZO et LEWICKI. — *Ann. de Méd.*, 1925, **18**, 153.

COQUOIN (R.) et R. LUPU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 801.

CREMER. — *Berlin. Klin. Wochensch.*, 1913, **50**, 1457.

CRISTOL (P.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, 1451.

CRISTOL (P.) et P. MONNIER. — *B. Sc. méd. et biol. Montpellier*, avril 1932.

DAKIN (H. D.). — *J. of biol. Chem.*, 1905-06, **1**, 171.

— *J. of biol. Chem.*, 1908, **4**, 77.

— *J. of biol. Chem.*, 1908, **4**, 221.

— *Beitr. z. chem. Phys. u. Path.*, 1908, **11**, 404.

— *Münch. med. Wochensch.*, 1910, 1451.

— *J. of biol. Chem.*, 1910-11, **8**, 97.

DARMSTAEDTER (E.). — *Z. physiol. chem.*, 1903, **37**, 355.

DELORE (P.). — *Journ. méd. Lyon*, 1925.

DENIGES (G.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1898, **126**, 1868, et 1898, **127**, 963.

— Chimie analytique, Paris, Maloine, 1932.

DERRIEN (E.) et G. FONTÉS. — Chimie biologique médicale, Paris, Baillère, 1931.

DERVIES (G. W.) et SÉWERIN (S. E. S.). — *J. Experimentaln. Medic.*, 1928, **I**, 18-29.

Desgrez (A.), H. Bierry et F. Rathery. — *Pr. Méd.*, 1924, 869.

— *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, 245.

— *C. R. Ac. Sc.*, 1923, **176**, 1833.

Desgrez et Saggio. — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, **63**, 288.

Dracoiu (I.) et I. Nitzescu. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 403.

Ebstein. — *Deuts. archiv. f. Klin. Med.*, 1881, 28.

Ehrmann. — *Ztschr. f. Klin. Med.*, 1911, **72**, 500.

Ehrmann (R.) et P. Esser. — *Ztsch. f. Klin. Med.*, 1911, **72**, 496.

Ehrlich. — *Ztsch. f. Klin. Med.*, 1883, 6, 33.

Embden (G.). — *Verh. d. kong. f. inn. Med.*, 1907, 252.

Embden (G.) et K. Baldes. — *Biochem. Ztsch.*, 1912, **45**, 160

Embden (G.) et F. Kalberlah. — *Beitr. z. chem. Phys. u. Path.*, 1906, **8**, 121.

Embden (G.) et L. Lattes. — *Beitr. z. chem. Phys. u. Path.*, 1908, **11**, 327.

Embden (G.) et A. Marx. — *Beitr. z. chem. Phys. u. Path.*, 1908, **11**, 318.

Embden (G.) et L. Michaud. — *Beitr. z. chem. Phys. u. Path.*, 1908, **11**, 332.

— *Biochem. Ztsch.*, 1908, **13**, 262.

Embden (G.) et M. Oppenheimer. — *Biochem. Ztsch.*, 1912, **45**, 186.

Embden (G.), H. Salomon et F. Schmidt. — *Beitr. chem. Phys. u. Path.*, 1906, **8**, 129.

Embden (G.) et Schliep. — *Centrab. f. die Ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels*, 1907, **2**, 289.

Embden (G.) et E. Schmitz. — Handbuch d. Biochem. Arbeitsmethoden, 1910, **3**, 294.

Embden (G.) et J. Wirth. — *Biochem. Ztsch.*, 1910, **27**, 1.

Engel (R. von). — *Ztsch. f. Klin. Med.*, 1892, **20**, 514.

Engfeldt (N. O.). — Beiträge zur Kentniss der Biochemie der Acetonkörper, Lund, 1920.

— *Biochem. Ztsch.*, 1923, **144**, 556.

— *Acta medica Scand.*, 1919, **52**, 311.
— *Ztsch. f. Phys. Chem.*, 1921, **112**, 176.

ENGLER (C.) et R. O. HERZOG. — *Ztsch. f. physiol. Chem.*, 1909, **59**, 327.

EPSTEIN (A.) et N. ROSENTHAL. — *Am. J. of Phys.*, 1925, **71**, n° 2.

FABRE (R.) et CLOGNE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, 884.

FAVREL. — *Ann. Chim. anal.*, 1922, 337.

FAZEKAS (E.). — *Biochem. Ztsch.*, 1926, **170**, 224.

FISCHER (N. H.). — *Amer. J. of Physiol.*, 1924, **67**, 634.

FLEURET (P. H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, 720.
— *Arch. int. Physiol.*, 1929, **31**, 363-412.

FOLIN (O.). — *J. biol. Chem.*, 1907, **3**, 177-182.
— Laboratory manual of biological chemistry, New-York, Appleton, 1916.
— *Ztsch. f. Physiol. Chem.*, 1902, **37**, 161 et 169.

FOLIN (O.) et W. DENIS. — *J. biol. Chem.*, 1914, **18**, 263 et 1915, **21**, 183.

FORSSNER. — *Skandinav. arch. f. Physiol.*, 1911, **25**, 338.

FRANKEL. — Descriptive Biochemie, Wiesbaden, Bergmann, 1907.

FRERICHS. — *Ztsch. f. Klin. Med.*, 1883, **6**, 1.

FRIEDMANN (E.). — *Beitr. z. chem. Phys. u. Path.*, 1908, **11**, 202.

FRIEDMANN (Th.). — *J. of biol. Chem.*, 1928, **78**, 51.

FRIEDMANN (E.) et C. MAASE. — *Biochem. Ztsch.*, 1910, **27**, 474.
— *Biochem. Ztsch.*, 1913, **55**, 436.

FROMMER. — *Berlin. Klin. Wochensch.*, 1905, **42**, 1008.

GEELMUYDEN (H. C.). — *Skand. arch. f. physiol.*, 1900, **11**, 97.
— *Ztsch. f. physiol. Chem.*, 1897, **23**, 431, et 1898, **26**, 381, et 1904, **41**, 135.
— *Ergebnisse der Physiol.*, 1923, **22**, 51, et 1930, **30**, 1.

GERHARDT. — *Wiener mediz. Presse*, 1865, n° 28.

GILBERT (A.) et J. JOMIER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1905, **59**. 38.
— *Paris médical*, 1924, **14**, 62.

GLEY (E.). — Traité de Physiologie, Paris, Baillère, 1918.

GONDARD (L.). — *Bul. Sc. méd. et biol. Montpellier,* 1926-27, **8,** 507.

GOTTSCHALK. — *Deuts. arch. f. Klin. Med.,* 1928, **161,** 84.
— *Klin. Wochens.,* 1930, **23,** 1057, et 1930, **26,** 1204.

GRÉGOIRE (F. E.). — *B. Soc. Chim. Biol.,* 1933, **15,** 1094.

GRIESBACH (W.). — *Biochem. Ztsch.,* 1910, **27,** 34.

GROS (R.). — *Journ. Pharm. et Chim.,* 1934, **19,** 156.
— *Journ. Pharm. et Chim.,* 1934, **19,** 216.

GUILLAUMIN (O.). — *Jour. Phar. et Chim.,* 1923, **28,** 181.
— *Bul. Soc. Ch. biol.,* 1923, **51,** 426.

HÉDON (E.). — *C. R. Soc. Biol.,* 1909, **66,** 621.
— *C. R. Soc. Biol.,* 1924, **90,** 921.
— *C. R. Soc. Biol.,* 1925, **93,** 89.
— *Journ. Physiol. et Path. génér.,* 1927, **25,** 1.
— *Journ. Physiol. et Path. génér.,* 1930, **28,** 1.

HIGGINS (H. D.). — *Bull. John Hopkins Hosp.,* 1920, **31,** 447.

HIMWICH (H. E.), W. GOLDFARB, A. WELLER. — *J. Biol. Chem.,* 1931, **93,** 337.

HIRSCHFELD. — *Ztsch. f. Klin. Med.,* 1895, **28,** 176, et 1897, **31,** 22.

HIRSCH-KAUFFMANN. — *Ztsch. f. Physiol. Chem.,* 1924, **140,** 25.

HOERNER (G.). — *Revue de Médecine,* 1932, **49,** 227.

HUBBARD (R. S.). — *J. biol. Chem.,* 1921, **49,** 351-355, et 1921, **49,** 375-384.

HUBBARD (R. S.) et C. V. NOLACK. — *Journ. of Biol. Chem.,* 1924, **63,** 391.

HUBBARD (R. S.) et F. R. WHRIGT. — *J. biol. Chem.,* 1921, **46,** 13.

HUGOUNENCQ et MOREL. — XII[e] Congrès français de Médecine, 1911.

HUPPERT. — *Ztsch. f. anal. Chem.,* 1890, **29,** 632.

JAKSCH (von). — *Ztsch. f. physiol. chem.,* 1882, **8,** 541.
— *Ztsch. f. Klin. Med.,* 1882, **5,** 346.

JAENICKE. — *Deuts. arch. f. Klin. Med.*, 1881.
— *Ztsch. f. Physiol. Chem.*, 1876, **6**, 495.

JOSLIN (E. P.). — The treatment of Diabetes mellitus. 4e édition, Londres, Kimpton, 1928.

KAULICH. — *Prager Vierteljahrsschr.*, 1860, **111**, 58.

KENNAWAY (E. L.). — *Biochem. Journ.*, 1914, 8, 230; 1918, **12**, 120.

KENNAWAY (E. L.), PEMBREY et POULTON. — *Journ. of Physiol.*, 1913, **47** (Procedings).

KNOOP (F.). — *Beitr. Z. chem. Phys. u. Path.*, 1905, **6**, 150.
— *Beitr. Z. chem. Phys. u. Path.*, 1908, **11**, 411.

KNOOP (F.) et R. ŒSER. — *Ztsch. f. Physiol. Chem.*, 1914, **89**, 151.

KOÉSZEG (F.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1924, **101**, 365.

KOLTHOFF. — *Ztsch. f. anal. Chem.*, 1921, 338.

KUHNAU. — *Biochem. Ztsch.*, 1928, **200**, 29 et **61**.

KULZ (E.). — *Arch. Biol.*, 1884, **20**, 165.
— *Arch. exp. Path. u. Phar.*, 1884, **18**, 290.

KUSSMAUL. — *Deuts. Archiv. f. Klin. Med.*, 1874, **14**, 1.

LABBÉ (M.). — *Pr. Médicale*, 1910, n° 11, 1912, n° 27.
— *Ann. de Méd.*, 1920, **7**, 95.
— Leçons cliniques sur le diabète, Paris, Masson, 1932.
— *Clinique et Lab.*, 1933, **12**, 217.
— *Gaz. des Hôpit.*, 1909, **81**, 1023.

LABBÉ (M.) et R. BOULIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, 771.
— *Bul. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1933, 313.
— *Pres. médicale*, 1928, n° 10.

LABBÉ (M.), H. LABBÉ et F. NEPVEUX. — Techniques de laboratoire appliquées aux maladies de l'appareil digestif et de la nutrition, Paris, Masson, 1932.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1921, **84**, 254, et 1921, **84**, 183.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, 602 et 605.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, 1022.

LABBÉ (M.) et VIOLLE. — *Pr. médicale*, 1911, n° 28.

LADD (W. S.) et W. W. PALMER. — *Am. J. méd. Sc.*, 1928, **166**, 157.

LAMBL. — *Virchows Archiv.*, 1857, **11**, 184.

LAMBLING (E.). — Précis de Biochimie, Paris, Masson, 1921
— *Arch. mal. app. dig. et nutrit.*, 1909, **3**, 189-208.

LANDERGREEN. — *Nord. Med. Ark.*, 1910, **2**, 1.

LAX (H.). — *Biochem. Ztsch.*, 1921, **125**, 262.

LEATHES (J. B.) et L. MEYER-WEDELL. — *Journ. of Physiol.*, 1909, 381.

LEGAL. — *Ztsch. f. anal. Chem.*, 1882, 22.

LÉPINE. — Le diabète et son traitement, 1914.

LEREBOULLET et BOHN. — Traité maladies des enfants, Masson, 1934.

LEULIER. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1918, **18**, 291.

LIEBEN. — *Annal. Chem. u. Pharm.*, 1869, **7**, 218.

LISBONNE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, 804.

LOEB. — *Biochem. Ztsch.*, 1912, **47**, 118.

LOMBROSO (U.). — *Arch. int. Physiol.*, 22, 137.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 450.
— *Arch. di fisiol.*, 1909, **5**, 407.

LOEWY (A.) et R. EHRMANN. — *Archiv. f. Klin. Med.*, 1911, **72**, 502.

LORANT et FROELICH. — *Klin. Woch.*, 1930, **9**, 5.

LUBLIN. — *Biochem. Ztsch.*, 1922, **133**, 626.

LUEG et FLASCHENTRAGER. — *Klin. Woch.*, 1925, **4**, 694.

LUNDSGAARD (C.) et S. A. HOLLBOLL. — *Biochem. Ztsch.*, 1926, **173**, 269.

MAC LEOD (F.). — Monographs of Physiol. Baltimore, 1926, **7**, 78.

MAC LEOD (F.), CROFTS et BENEDICT. — *Am. Journ. Physiol.*, 1925, **73**, 449.

MAGNUS-LÉVY (A.). — *Ztsch. f. exp. Path. u. Therap.*, **42**, 164, et 183, et **45**, 400.
— *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1899, **42**, 149, et 1901, **45**, 389.
— *Ergeb. d. inn. Med. u. Kindh.*, 1908, **1**, 352.

MAIGNON (F.). — *Journ. Physiol. et Path. géner.*, 1909, **10**, 866.

— *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1929, **5**, 557.
— *Pr. médicale*, 1930, 721.

MAIGNON (F.) et E. KNITHAKIS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 604.
— *Bul. Soc. Ch. biol.*, 1929, **11**, 1170.

MAILLARD (L.-C.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1919, **81**, 785.

MARRIOTT (W. MCK.). — *J. biol. Chem.*, 1914, **16**, 281.
— *J. biol. Chem.*, 1914, **18**, 241 et 507.

MASEL (J). — *Ztsch. f. Klin. Med.*, 1913, **79**, 1-12.

MASUDA (N.). — *Biochem. Ztsch.*, 1912, **45**, 140.

MAURIAC et AUBERTIN. — *C. R. Soc. biol.*, 1929, **101**, 52.

MAYER. — *Biochem. Ztsch.*, 1912, **40**, 441.

MINKOWSKI (O.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1884, **18**, 35.
— *Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Sup. Band*, 1909, 345.
— *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1893, **31**, 85.
— *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1893, **31**, 214.

MULLER (El.). — *Biochem. Ztsch.*, 1926, **175**, 411.

NAUNYN. — Der Diabetes mellitus. Wien, 1906.

NEUBAUER (O.). — *Deuts. archiv. Klin. Med.*, 1908 - 1909, **95**, 211.

NEUBAUER (O.) et O. WARBURG. — *Ztsch. f. Physiol. Chem.*, 1910-11, **70**, 1.

NEUBERG (C.). — *Bioch. Ztsch.*, 1913, **49**, 502.

NEUBERG (C.) et L. LANGSTEIN. — *Arch. f. Physiol.*, Supp. Band., 1903, 514.

NEWBURG et MARSH. — *Arch. Intern. de Médec.*, 1920, **26**, 647 et 1923, **31**, 445.

NITZESCU (I.) et G. BENETATO. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 71.
— *B. Soc. Ch. Biol.*, 1930, **12**, 864.

NOBEL (C. LE). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1884, **18**, 6.

NOORDEN (von). — Die Zuckerkrankheit, Berlin, 7e éd., 1917.
— *Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels*, 1907, **2**, 78.

ODIN. — *Acta medica Scand.*, 1927, **573**.

OHLSSON. — *Biochem. Ztsch.*, 1916, **77**, 232.

PAYNE et POULTON. — *The Lancet*, 26 septembre 1925.

PENAU et SIMONNET. — *Ann. de Méd.*, 1926, **19**, 40.
— *C. R. Acad. Sc.*, 1924, **178**, 2208.

PENZOLDT. — *Deut. Archiv. f. Klin. Med.*, 1883, **34**, 127.

PEOLA. — *Revista clinica pediatrica*, 1929, **27**, 422.

PETEL (R.). — *Thèse Médecine Toulouse*, 1934.

PERSONNE. — *C. R. Ac. Sc.*, 1853, **56**, 951.

PETREN. — *Arch. exp. Path. u. Phar.*, 1923, **99**, 52.
— Die Eiweissbeschränkung in der Behandlung der Diabetes Gravis, Halle 1923.
— C. R. XIV[e] Congrès français de médecine, Bruxelles, 1920.

PINCUSSEN (L.) et K. MONFERRATOS-FLOROS. — *Bioch. Ztsch.*, 1921, **125**, 46.

POLONOVSKI (M.) et LESPAGNOL. — Chimie organique biologique, Paris, Masson, 1934.

PORCHER et HERVIEUX. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **67**, 790.

PORGES (O.). — *Ergeb. der Physiol.*, 1910, **10**, 1.

PRIBRAM (B. O.). — *Ztsch. f. exp. Path. u. Ther.*, 1911-12, **10**, 279.

QUINCKE. — *Berlin. Klin. Wochensch.*, 1880, **17**, 1.

RAPER (H. S.) et E. C. SMITH. — *J. of Physiology*, 1926, **62**, 17-32.

RINGER (A. I.). — *J. biol. Chem.*, 1914, **17**, 107-119.

ROGER (H.) et L. BINET. — *Bull. Acad. Méd.*, 1921, **86**, 129.
— *Revue de Médecine*, 1925, n° 1, p. 1.
— *Pres. Méd.*, 1922, 1[er] avril, n° 26, p. 277.

ROGER (H.), L. BINET et J. VERNE. — *Journ. Physiol. et Path. génér.*, 1923, **21**, 461.

ROQUE et G. DELORE. — *Journ. Médecine Lyon*, 1926, **7**, 193.

ROSENFELD. — *Deutsch. med. Wochens.*, 1885, **11**, 683.

ROSENTHAL. — *Biochem. Ztsch.*, 1930, **227**, 472.

RUBNER (M.). — *Ztsch. f. exp. Med.*, 1930, **72**, 123.
— *Arch. f. Physiol.*, 1919, **24**, 73.

RUPSTEIN. — *Med. Centrablatt.*, 1871, n° 54.

SALKOWSKI (E.). — *Ztsch. f. physiol. Chem.*, 1879, **3**, 79.

SASSA. — *Biochem. Ztsch.*, 1914, **59**, 362.

SATTA. — *Beitr. f. Chem. Physiol. u. Path.*, 1905, **6**, 1, 376-391.

SCHMIDT (E.) et F. PEISER. — *Biochem. Ztsch.*, 1925, **160**, 20-27.

SCHRYVER (S. B.). — *Journ. of Physiol.*, 1904, **30**, proc. 44.

SCHWARZ. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1898, **40**, 168.
— *D. arch. f. Klin. Mediz.*, 1903, **76**, 247.

SCOTT WILSON (H.). — *J. of biol. Chem.*, 1911, **16**, 289.
— *J. of Physiol.*, 1911, **42**, 444.

SENDRAIL (M.) et A. LAMARCHE. — *Ann. de Médec.*, 1932 **32**, 18-32.

SHAFFER (P. A.). — *J. biol. Chem.*, 1908-1909, **5**, 211.
— *J. biol. Chem.*, 1921, **47**, 449.

SHAFFER (P. A.) et HUBBARD. — *J. biol. Chem.*, 1916, **24**, 27.

SHAFFER (P. A.) et W. MCK. MARRIOTT. — *J. biol. Chem.*, 1913-14, **16**, 265.

SLYKE (D. van). — *J. biol. Chem.*, 1917, **32**, 455-494.

SLYKE (D. van) et R. FITZ. — *J. biol. Chem.*, 1917, **32**, 495-497.

SNAPPER (E.), A. GRUNBAUM et J. NEUBERG. — *Bioch. Ztsch.*, 1926, **167**, 100.

SNAPPER (E.) et GRUNBAUM. — *Biochem. Ztsch.*, 1926, **175**, 357.
— *Biochem. Ztsch.*, 1926, **175**, 367.

STADELMANN (E.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1883 **17**, 419.

STILLMANN (E.), D. van SLYKE, G. CULLEN, R. FITZ. — *J. of biol. Chem.*, 1917, **30**, 405-456.

TERROINE (E. F.) et H. TRIMBACH. — *C. R. Ac. Sc.*, 1931 **193**, 1345.

TRAISSAC. — *Th. Médecine Bordeaux*, 1932.

TRAUBE. — *Ber. d. deutsch. chem. Ges.*, 1882, **15**, 222.

URECH (E.). — *Ann. de Médecine*, sept. 1923.

VIOLLE. — *Th. Médecine Paris*, 1910.

WALDVOGEL (R.). — *Beitr. z. chem. Physiol. u. Path.*, 1905, **7**, 150.

— *Centralblatt. f. inn. Med.*, 1899, **20**, 729.

WIDAL (F.), A. ABRAMI, A. WEIL et LAUDAT. — *Pr. Médicale*, 1924, **32**, 253.

WIDMARK (E. M. P.). — *Biochem. journ.*, 1920, **14**, 364-379.

WIELAND. — *Ber. d. deuts. chem. Ges.*, 1912, **45**, 2606; 1913, **46**, 3227; 1914, **47**, 2085.

WILDER (R. M.) et M. D. WINTER. — *J. biol. Chem.*, 1922, **52**, 393.

WITZEMANN (E. J.). — *J. of biol. Chem.*, 1921, **49**, 123-143.

WOODYAT (R. T.). — *Arch. int. Med.*, 1921, **28**, 125.

WOLPE. — *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1886, **21**, 138.

WORINGER (P.). — *B. S. Chim. biol.*, 1921, **3**, 311-450.

ZAGAMI (V.). — *Arch. int. Physiol.*, 1930, **33**, 159.

ZELLER (H.). — *Arch. f. anat. u. Physiol.*, 1914, 214-236.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

PREMIÈRE PARTIE

LE MÉTABOLISME DES CORPS CÉTONIQUES CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL SAINS

CHAPITRE PREMIER. — **Travaux antérieurs.**

I. Définitions. 13
II. Formation et origine des corps cétoniques..... 13
III. Présence des corps cétoniques dans l'organisme. 29
IV. Destruction et élimination des corps cétoniques. 32
V. Rôle des divers organes dans le métabolisme des corps cétoniques..... 34
VI. Résumé et conclusions..... 35

CHAPITRE II. — **Recherche et dosage des corps cétoniques.**

I. *Recherche des corps cétoniques*..... 41
II. *Dosage des corps cétoniques*..... 46
A) Dosage de l'acétone totale.
B) Dosage de l'acétone préformée.
C) Dosage de l'acide diacétique.
D) Dosage de l'acide β-hydroxybutyrique.
III. *Recherches personnelles*..... 78
A) Etude des diverses méthodes de dosage : Méthode de van Slyke.
B) Méthode appliquée à l'urine.
C) Modifications apportées dans le dosage des corps cétoniques du sang.

D) Etude de la fixation du bichromate.
E) Technique appliquée au dosage des corps cétoniques du sang.
F) Technique utilisée pour le dosage des corps cétoniques dans les tissus.

CHAPITRE III. — **Recherches personnelles.**

I. Présence et répartition des corps cétoniques dans l'organisme sain..... 99
II. Elimination des corps cétoniques à l'état normal. 106
III. Injection d'acétone à des animaux sains..... 111
IV. Injection d'acide butyrique à des animaux sains. 139
V. Résumé et conclusions..... 145

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS DE LA 1re PARTIE.

DEUXIÈME PARTIE

LE MÉTABOLISME DES CORPS CÉTONIQUES DANS L'ORGANISME DIABÉTIQUE

CHAPITRE PREMIER. — **Travaux antérieurs.**

I. Définitions..... 151
II. Notion d'acétonémie chez l'homme diabétique. 151
III. L'acétonémie chez le chien diabétique..... 153
IV. Causes de la cétoacidose diabétique..... 155
V. Les manifestations du trouble du métabolisme des corps cétoniques..... 171

Conclusions..... 175

CHAPITRE II. — **Recherches personnelles.**

1. Etude du diabète expérimental chez le chien..... 179
A) Ablation du pancréas chez le chien.
B) Présence et répartition des corps cétoniques chez le chien dépancréaté.

Conclusions.

II. Etude de l'acidose du diabète en clinique humaine.

Conclusions..... 216

TROISIÈME PARTIE

LE REIN ET LE MÉTABOLISME DES CORPS CÉTONIQUES

CHAPITRE PREMIER. — **Travaux antérieurs.** 221

A) Plan d'étude.
B) Action du rein sur les corps cétoniques.
C) Etat du rein dans le diabète.
D) Cause des lésions rénales.
E) Rôle attribué aux lésions rénales.

CHAPITRE II. — **Recherches personnelles.** 227

A) Plan des recherches.
B) Action du rein sur les corps cétoniques.
C) Etat fonctionnel du rein dans le diabète.
D) Etat anatomopathologique du rein dans le diabète.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS. 242

QUATRIÉME PARTIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU DIABÈTE EXPÉRIMENTAL ET DU DIABÈTE HUMAIN

CHAPITRE PREMIER. — **Anatomie pathologique du diabète pancréatique expérimental.** 250

CHAPITRE II. — **Anatomie pathologique du diabète en clinique humaine.** 275

CHAPITRE III. — **Etude des organes d'animaux normaux ayant reçu des injections d'acétone et d'acide butyrique.** 288

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS DES DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES. 295

Comment nous envisageons l'expérimentation future. 297

CONCLUSIONS GÉNÉRALES. 299

BIBLIOGRAPHIE. 305

IMPRIMERIE PERRY & TAUPIAC
1 Rue du May - Toulouse
Téléphone 215.86